

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



**EL CANCER CERVICAL COMO PROBLEMA DE SALUD
PÚBLICA EN MUJERES MEXICANAS Y SU RELACION CON EL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

T E S I S

**QUE COMO REQUISITO PARCIAL EN OPCION AL TITULO DE
MAESTRA EN SALUD PÚBLICA**

PRESENTA

BIOL. ADRIANA CECYLIA ESCALERA ARREDONDO

MONTERREY N. L.

DICIEMBRE DE 2007

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



**EL CANCER CERVICAL COMO PROBLEMA DE SALUD
PÚBLICA EN MUJERES MEXICANAS Y SU RELACION CON EL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

T E S I S

**QUE COMO REQUISITO PARCIAL EN OPCION AL TITULO DE
MAESTRA EN SALUD PÚBLICA**

PRESENTA

BIOL. ADRIANA CECYLIA ESCALERA ARREDONDO

INDICE

	Página
DEDICATORIA.....	i
RESUMEN.....	1
I.- INTRODUCCION.....	3
II.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL CANCER CERVICAL.....	5
2.1 Reseña histórica sobre el descubrimiento del cáncer cervico uterino y sus métodos de detección.....	5
2.2 Impacto del cáncer cervical en el mundo	7
2.3 Epidemiología... ..	9
2.3.1 Incidencia.....	9
2.3.2 Tendencias temporales.....	11
2.3.3 Distribución por edades.....	12
2.3.4 Mortalidad.....	13
2.3.5 Supervivencia.....	15
2.3.6 El peso de la enfermedad en México.....	16
III. ETIO-PATOGENIA DEL CANCER CERVICAL.....	19
3.1.- Génesis del cáncer.....	19
3.2 - Historia natural del cáncer cervical.....	19
3.3.- Características morfológicas del cáncer cervical.....	21
3.3.1 Características macroscópicas del cáncer cervical.....	21
3.3.2 Características microscópicas (histológicas) del cáncer cervical...23	
3.4.- PATOLOGIA DEL CANCER CERVICAL.....	24
3.5.- ETAPIFICACION CLINICA.....	25
IV. CARACTERISTICAS CLINICAS DEL CANCER CERVICAL.....	27
V. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	27
5.1.- Propiedades del Virus del Papiloma Humano.....	28
5.2.- Clasificación de tipos de VPH por riesgo oncogénico.....	28

5.3.- Historia natural de la infección por el Virus del Papiloma Humano.....	29
5.4.- Epidemiología de la infección por el Virus del Papiloma Humano.....	30
5.4.1 Prevalencia del VPH en mujeres con y sin patología cervical.....	31
5.4.2 Prevalencia de VPH por grupo de edad.....	31
5.4.3 Prevalencia por tipo de VPH, según grupo de edad.....	32
5.4.4 Prevalencia en casos y en controles por tipo de VPH.....	32
5.4.5 Prevalencia por tipo histológico.....	32
 VI. EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA ETIOLOGIA DEL CANCER CERVICAL.....	33
6.1.- VPH y Cáncer cervical (Evolución histórica).....	33
6.2.- El rol del VPH en la etiología del cáncer cervical.....	34
 VII. COFACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CANCER CERVICAL.....	35
7.1.- Conducta Sexual.....	36
7.2.- Infecciones.....	36
7.3.- Anticoncepción hormonal (uso prolongado de anticonceptivos orales).....	37
7.4.- Multiparidad.....	37
7.5.- Tabaquismo.....	38
7.6.- Inmunosupresión.....	38
 VIII. INTERVENCIONES.....	39
8.1.- Modelo y red de atención.....	39
8.1.1 Sospecha de Cáncer cervical.....	40
8.1.1.1 Algoritmo de sospecha de Cáncer cervical.....	41
8.1.2 Confirmación diagnóstica.....	42
8.1.2.1 Algoritmo de confirmación diagnóstica.....	43
8.1.2.2 Evaluación especialista con informe histológico.....	44
8.1.3 Tratamiento de casos confirmados.....	45
8.1.3.1 Algoritmos terapéuticos (1).....	46
8.1.3.2 Algoritmos terapéuticos (2).....	47
8.1.3.3 Algoritmos terapéuticos (3).....	48
8.1.3.4 Algoritmos terapéuticos (4).....	49

8.1.4 Algoritmo de seguimiento.....	50
IX. PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICAL.....	51
X. DISCUSIONES.....	53
XI. CONCLUSIONES.....	56
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	59
APÉNDICE.....	78

Tabla 1.- Tasa de Incidencia del cáncer cervical por región, 2000.

Tabla 2.- Frecuencia relativa y tasas de incidencia, cinco principales localizaciones tumorales en mujeres en el ámbito mundial, 1998.

Tabla 3.- Tasas de incidencia del cáncer cervical por grupos de edad a nivel mundial, países desarrollados y en desarrollo, 2000.

Tabla 4.- Tasas de incidencia del cáncer cervical por grupos de edad, países de América Latina, EUA y Canadá.

Tabla 5.- Tasas de mortalidad del cáncer cervical, por grupos de edad, ámbito mundial, países desarrollados y en desarrollo.

Tabla 6.- Tasas de mortalidad por cáncer cervical en países de América Latina, EUA y Canadá.

Tabla 7.- Cinco principales causas de mortalidad general en mujeres en México, 2001.

Tabla 8.- Tasa de mortalidad por cáncer del cuello uterino, república mexicana, 2002.

Tabla 9.- Variedades histológicas del cáncer cervical.

Tabla 10.- Prevalencia global del virus del papiloma humano en cáncer cervical.

Tabla 11.- Prevalencia del virus del papiloma humano en estudios de casos y controles.

Tabla 12.- Prevalencia del virus del papiloma humano por grupos de edad.

Tabla 13.- Prevalencia por tipo de virus del papiloma humano según grupos de edad.

Figura 1.- Tendencias de mortalidad por cáncer cervical en América, 1968-1995.

Figura 2.- Tasas específicas de mortalidad por cáncer cervical por edad en América, 2000.

Figura 3.- Distribución proporcional por grupo de edad de la mortalidad por cáncer cervical México, 2002.

Figura 4.- Mortalidad por cáncer cervical en México, tasas brutas de mortalidad en mujeres en general y en mujeres mayores de 25 años, 1990-2000.

Figura 5.-Historia natural del cáncer cervical.

Figura 6.- Terminología usada en anormalidades cervicales.

Figura 7.- Participación del VPH en la evolución del cáncer cervical.

DEDICATORIA

A **DIOS**, primeramente gracias por darme la oportunidad de vivir y crecer, por guiarme por el buen camino y sobre todo por cuidarte y estar siempre conmigo.

A **MIS PADRES**, José Antonio Escalera Rodríguez y Maria Cecilia Arredondo Flores, con todo mi amor y mil gracias por el apoyo incondicional que me brindaron; por la confianza por los valores y principios que me inculcaron desde pequeña, nunca terminare de agradecerse los y mil gracias.

A **MI ESPOSO**, Antonio Moisés Muro Lomas, amor mil gracias por tu tiempo, paciencia el apoyo que me diste durante todo este periodo desde que estaba estudiando hasta ahora que se ve culminado esta maestría y sobre todo por el amor que me das SIMPLEMENTE GRACIAS. TE AMO.

A **MI HIJO**, Adrian Muro Escalera, que aunque esta muy pequeño estuvo dentro de mi y ahora esta aquí a mi lado mientras elaboraba esta tesis, y vino a llenar mi ocupar un lugar muy importante en mi vida, eres mi luz TE AMO CHAPARRITO.

A toda la gente que de alguna manera estuvo a mi lado al estar elaborando esta tesis.

RESUMEN

En México así como en toda Latinoamérica el cáncer cervical representa mas del 36% de las neoplasias en la mujer, por lo que es considerado un problema de salud pública, que ocupa por incidencia y mortalidad el primer lugar en la mujeres en edad productiva; las campañas de detección oportuna de cáncer cervical no han mejorado la supervivencia, por lo que existe un alto porcentaje de mujeres en etapas avanzadas de la enfermedad.

La población hispana que radica el sur de Estados Unidos y Centroamérica ha incrementado notablemente las cifras hasta tres veces la incidencia y la mortalidad por Cáncer cervical; las bajas coberturas de la pesquisa del cáncer cervical en la población latinoamericana con nivel socioeconómico bajo, la sobrepoblación, la desnutrición y la falta de educación sexual a los grupos de alto riesgo, son las principales causas de falta para mejorar la supervivencia.

Se ha demostrado que la infección por el virus del papiloma humano VPH, esta causa necesaria pero no la única suficiente del cáncer cervical; la gran mayoría de las mujeres infectadas por algún tipo de VPH oncogénico nunca presenta esa enfermedad; esto siguiere que otros factores adicionales que actúan conjuntamente con el VPH influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad; cofactores tales como la paridad, el uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, la infección por otras enfermedades de transmisión sexual y la desnutrición se han asociado en grado variable se han asociado con la aparición de cáncer cervical invasivo.

En México, el cáncer cervical representa la primera causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres y tiene una de las tasas de incidencia mas altas del continente americano (Lazcano *et al*, 1999), la infección con el VPH es

una de las infecciones de transmisión sexual mas frecuentes en el mundo, en México al igual que en muchos países, el VPH 16 es detectado en alrededor de la mitad de las neoplasias cervicales y el cáncer cervical.

Sin embargo, su función específica en la aparición del cáncer cervical es poco clara aún, la edad de comienzo de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales que se han tenido, los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y otras características de la actividad sexual se vinculan con la probabilidad de contraer el VPH.

I. INTRODUCCION

El cáncer cervical es uno de los principales problemas de salud pública entre la población femenina de los países en vías de desarrollo, es la primera causa de muerte entre mujeres mayores de 25 años por neoplasias y es el resultado de un proceso dinámico que se inicia, probablemente a partir de una infección viral, aunada a factores de riesgo, pasando por una etapa preinvasora; este proceso es asintomático y se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras denominadas "Displasias", las cuales se clasifican en leves, moderadas y severas; según la gravedad de las alteraciones son de lenta y progresiva evolución.

En el Informe de la Organización Mundial de la Salud del 2001 menciona que; en países industrializados la incidencia y mortalidad por cáncer cervical descendió significativamente en los últimos años, sin embargo, en países de África, Asia y Latinoamérica permanece extensamente sin diagnosticar debido a que el control de las mujeres es ineficaz o directamente inexistente.

El cáncer cervical ocupa el segundo lugar en la lista de cánceres más frecuentes entre mujeres de Sudamérica y Centroamérica, África sub-Sahariana y la región sur y sudeste de Asia; globalmente, se calcula que cada año se diagnostican alrededor de 466.000 casos, de los cuales 370.000 pertenecen a países en desarrollo por lo que cada año mueren 231.000 mujeres como consecuencia de ésta enfermedad; de ese total, el 80% son mujeres que viven en países pobres o en desarrollo (Ferlay *et al*, 2001).

En Argentina, el cáncer cervical afecta cada año a 32,5 de cada 100.000 mujeres, ocupando el segundo lugar en incidencia luego del de mama; en los últimos 50 años, los países industrializados, en donde se controla a la población femenina una vez cada 2-5 años mediante un test de las secreciones cervicales, lograron un descenso significativo tanto en incidencia como en mortalidad

Las mujeres latinas de 35 a 55 años de edad padecen con mayor frecuencia cáncer cervical, a pesar de las campañas de detección oportuna de cáncer (DOC). En los sistemas de salud en América Latina el cáncer cervical y el cáncer de mama, están incluidos en los programas prioritarios de atención médica; la mortalidad por estas dos enfermedades no ha mejorado en forma significativa debido a las bajas coberturas existentes (Novoa *et al*, 2001).

En un futuro próximo, se proyecta que la incidencia y mortalidad del cáncer cervical aumenten, conforme una mayor esperanza de vida desemboque en una cifra creciente de mujeres mayores. En América Latina y el Caribe, se calcula que las muertes aumentarán a 42.000 y 52.000 para los años 2010 y 2020, respectivamente, aunque las proyecciones más pesimistas indican que, para 2020, el número de defunciones podría llegar a 57.000. Según el Análisis de la situación del cáncer cervical (Lewis *et al*, 2004).

En nuestro país, en el año de 1974 se inició un programa nacional para el cribado del cáncer cervical y que en la actualidad dicho programa funciona en el Distrito Federal y en los 31 estados del país; ya que éste es un grave problema de Salud Pública, a pesar de que se trata de una enfermedad vulnerable a través de la detección temprana y de tratamiento oportuno de sus lesiones precursoras.

Aunque su etiología no esta todavía clarificada, pero se admite que existan agentes que actúen sobre las células de reserva o sobre el epitelio metaplásico de la zona de transformación; conforme a resultados de diversos estudios epidemiológicos, los factores asociados en forma más frecuente con el cáncer cervical son la infección por el virus del papiloma humano (VPH), el cual es un virus de transmisión sexual que infecta células del cuello uterino y lentamente provocan alteraciones celulares que pueden evolucionar hacia cáncer.

Los hábitos sexuales (antecedentes de dos o más parejas sexuales o el inicio de la vida sexual a edad temprana), los factores de riesgo reproductivo en la mujer y otros como el hábito tabáquico, que aún es controversial.

II.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL CANCER CERVICAL

2.1. RESEÑA HISTORICA SOBRE EL DESCUBRIMIENTO DEL CANCER CERVICAL Y SUS METODOS DE DETECCION

La primera descripción de un cáncer que crecía solo en la superficie de cervix fue demostrado por J. Williams en 1886; las ilustraciones histológicas en sus investigaciones demostraban un carcinoma in situ creciendo en las glándulas cervicales; ello enfatizó que los cambios fueron encontrados accidentalmente y permanecían asintomático por largos periodos de tiempo (Kern G, 1968).

Posteriormente estudios similares describieron los estadios iniciales de carcinoma cervical continuaron siendo investigados por Cullen en 1990, Schauenstein en 1908, Pronai en 1909 y Schottlander en 1907; en sus investigaciones usaron el termino “carcinoma superficial” para designar los cambios que observaban en el epitelio adyacente al carcinoma cervical invasor.

En 1910 Rubin clasificó a esta infección de cáncer incipiente para nominar el concepto de transformación neoplásica confinada al espesor del epitelio e interpretó esas alteraciones histológicas iniciales del epitelio cervical como lesiones precursoras de carcinoma epidermoide (Pelea CL, 2003).

La designación de cáncer postulado por Virchow fue primeramente rechazado por otros científicos porque según ellos no había crecimiento infiltrativo; las tarde en 1923, Robert Mayer clasificó el epitelio maligno de acuerdo con su estructura y grado de maduración; el numero de diagnostico e interés por esta patología fue creciendo considerablemente en Alemania, después de la introducción de la colposcopia por Hinselman en 1925 (Kern G, 1968).

En 1932 Broders basándose en su experiencia de dermatopatología, introdujo el término “carcinoma in situ” al describir el cuadro histopatológico de lesiones no infiltrantes adyacentes a zonas de carcinoma invasor y estudio la relación topográfica entre ambas entidades, (Ewing J, 1948; Sosa MB, 2002; Pelea CL, 2003).

Hasta el momento la designación de “carcinoma in situ” es la que ha permanecido a aceptado internacionalmente para designar estas lesiones caracterizadas por la completa situación del epitelio por células anormales semejantes a las células del carcinoma invasivo; con los avances de la ciencia, fue generalmente asumido que el espectro de anomalías del epitelio cervical era mucho mas amplio, siendo frecuentes otros cambios epiteliales menos severos que el carcinoma in situ.

El diagnostico de dichas lesiones preneoplásicas de carcinoma cervical tomo nuevo ímpetu con la introducción por George N. Papanicolaou y Hebert F. Traut en 1940 de nuevos hallazgos citológicos (Bristol RE *et al*, 2000); en 1941 ellos publicaron sus resultados sobre la importancia de la citología cérvico-vaginal en el diagnostico precoz del cáncer cervical (Broso PR *et al*, 1993; Vilos GA, 1998) utilizando una técnica de recolección que después fue perfeccionada por Wied en 1959 (Viguer JM, 1998).

La clasificación numérica utilizada por Papanicolaou para identificar hallazgos sobre la evolución del cáncer uterino permitió a profesionales de distintas especialidades poder practicar la citología y se convirtió en el factor que impulsaría la difusión del método en la década de los cincuenta; éste fue largamente aceptado en América pero la aceptación en algunos países de Europa (ejemplo Francia), se retardo algunos años probablemente debido a un miedo de que la citología pudiera sustituir la cirugía (Sicard A, 1996) y también porque la clasificación empleaba una terminología no equivalente a la usada en anatomía patológica, imposibilitando así la correlación directa con los hallazgos histopatológicos (Koprowska I, 1985; Viguer JM, 1998).

En el año de 1961, en el primer Congreso Internacional de Citología celebrado en Viena, se definió mejor en carcinoma in situ y dentro de las displasias se habría que añadir el CIS ya definido (González M *et al*, 2003); esta clasificación ha sido considerada bastante adecuada durante mas de 20 años que ha terminado por imponerse en la actualidad, ante estas investigaciones la citología comenzó pronto a utilizarse como medio de detección precoz del cáncer cervical en grandes poblaciones, siendo la mas paradigmática la campaña llevada a cabo en la Columbia Británica (Canadá) (Boyes DA *et al*, 1977).

Aunque esta clasificación es universal y ampliamente usada, no ha sido adoptada en todos los países como por ejemplo en Inglaterra; donde utilizan la nomenclatura “B. S. C. C.”, en Alemania donde utilizan el sistema Munich o en Australia donde utilizan una modificación del sistema Bethesda (Pelea CL, 2002); los avances obtenidos en las ultimas dos décadas en la bioquímica, la biología molecular y celular permitieran importantes progresos en la comprensión de los mecanismos involucrados en el desarrollo y progresión del cáncer; en la actualidad se dispone de técnicas avanzadas para la identificación de las alteraciones genéticas, epigenéticas y moleculares presentes en diversas neoplasias, de entre ellas la posibilidad de identificación de marcadores biológicos útiles para pronosticar la evolución de la enfermedad y aplicar de forma mas adecuada la modalidad terapéutica de cada paciente.

2.2. IMPACTO DEL CANCER CERVICAL EN EL MUNDO

El cáncer cervical (CC) es en el ámbito mundial, el segundo cáncer entre las mujeres, siendo precedido por el cáncer de mama, con tasas de incidencia en rangos que van de 3.8 por 100,000 mujeres por año en Israel a 48.2 por 100,000 mujeres por año en Colombia (Haverkos *et al*, 2000); es el tumor más común en el conjunto de países en desarrollo, mientras que ocupa el décimo lugar en los países desarrollados; en el año 2000 se presentaron aproximadamente 470,606 casos incidentes y alrededor de 233, 372 muertes al año por esta enfermedad (Ferlay *et al*, 2001).

El cáncer cervical afecta en los países de alto riesgo a un número substancial de mujeres en edades reproductivas y laboralmente activas con acceso limitado a actividades de detección, diagnóstico precoz y tratamiento; en contraste, en los países desarrollados y en periodos recientes apenas se producen casos antes de los 30 años de edad, ya que la práctica de detección oportuna de lesiones pre-neoplásicas ha entrado a formar parte de las rutinas ginecológicas y la terapéutica de las lesiones precoces ha mejorado sensiblemente el pronóstico de las mujeres con estos diagnósticos (Gustafsoon *et al*, 1997).

La tendencia secular del CC en los países desarrollados ha sido decreciente desde la década de 1940; no obstante, las razones de esta tendencia no están plenamente determinadas; en algunas zonas la práctica de la detección sistemática ha tenido ciertamente una influencia en esta tendencia, por ejemplo, en los países nórdicos y Canadá; en otros países el descenso de la incidencia y la mortalidad por este tipo de enfermedad han ocurrido paralelamente a la mejora en la calidad asistencial médica y al desarrollo de los sistemas de seguridad social y podría presumiblemente atribuirse al incremento en el número de citologías cervicales realizadas en conexión con otras actividades médicas y sanitarias (Jacobs *et al*, 2000, Pakin *et al*, 1997).

A pesar de esta tendencia general en algunos países como Inglaterra; país de Gales, Australia, Nueva Zelanda, Países Nórdicos y ciertas áreas de Estados Unidos de América se ha detectado, a partir de los años 60 un aumento en la incidencia por cáncer cervical limitado a mujeres menores de 40 años de edad, que podría ser real o estar reflejando un aumento de detección por el uso de nuevas técnicas diagnósticas o por un aumento en la frecuencia de los adenocarcinomas (Patnicck *et al*, 1997; Gibson *et al*, 1997; Quinn *et al*, 1999).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

2.3.1 INCIDENCIA

La incidencia del cáncer cervical invasor ha disminuido notoriamente en los países o estados en los que se ha realizado detección masiva, mediante citología en toda la población femenina con riesgo de padecer de esta enfermedad (De Sanjose S *et al*, 2002; Sigurdsson K *et al*, 1999; Pereira R *et al*, 1998).

En los países desarrollados los registros de tumores producen información sobre la incidencia global y específica por grupos de edad para el cáncer cervical; dichos registros mantienen controles de calidad con relación a la verificación histopatológica de los diagnósticos y a la distinción topográfica entre los tumores de origen endometrial, los tumores cervicales y los tumores de la cavidad vaginal, asimismo, los registros de estadísticas vitales producen datos de mortalidad y censos de población con lo que la información disponibles resulta suficiente para establecer la frecuencia y el impacto de esta enfermedad tumoral en el ámbito de la comunidad.

Al contrario de lo que ocurre en los países desarrollados y en zonas con niveles socio económicos bajos, ocupando así, el primer lugar entre los cánceres ginecológicos en algunos países (Poccard PMB *et al*, 2005); datos recientes indican que cada año se diagnostican cerca de cada 500,000 casos nuevos en el mundo (lo que representa el 15% de todos los cánceres de la mujer); el 80% se registran en países en desarrollo (Neto AA, 1991; Ferlay J *et al*, 2001; ACCP, 2000; RHO, 2002).

En los países en desarrollo, la situación es claramente distinta; los registros de tumores son escasos y cubren fracciones muy limitadas de su población total de referencia, las estadísticas de totalidad son muy deficientes o no existen; a pesar de estas limitaciones es importante tratar de estimar el impacto global del cáncer cervical utilizando para ello todas las fuentes de datos disponibles (Parkin *et al*, 1984, 1988, 1993).

La tasa de incidencia del CC por región se puede observar que en la región de Latinoamérica y el Caribe solo es superada con relación a tasas de incidencia de CC por la región este de África y en donde el Asia occidental y Australia son las regiones con tasas de incidencia mas baja. Tabla 1.

En la mayor parte del continente africano, centro y Sudamérica así como la gran parte del continente asiático el Cáncer cervical representa de 20 a 30% de todos los cánceres femeninos; las cifras correspondientes para Norteamérica, Europa Occidental y Australia oscilan entre el 4 y 6% (IARC, 1995).

La tabla 2 muestra la frecuencia relativa de los tumores de la mujer por localizaciones tumorales según estimación mundial para 1998; el cáncer cervical contribuye con 9.8% de todos los tumores femeninos y es el tercero en importancia después del cáncer de mama y colon/recto en números absolutos, mientras que cuando se contempla las tasas estandarizadas por edad (TEE) ocupa el segundo lugar.

En las ultimas décadas, la incidencia de CC invasivo en los países industrializados ha disminuido pero las lesiones preinvasivas han aumentado proporcionalmente; este fenómeno puede ser explicado en parte por el establecimiento de un programa de detección masivo eficaz y por el uso de nuevas técnicas diagnosticas, tales como diagnóstico de VPH y ecografía (Quinn M *et al*, 1999; Serrano RO *et al*, 2004).

La variación de la incidencia es notable; se observan tasas 40 veces superiores en el grupo de los países de alto riesgo como en los del sur de África (47.6 por 100,000) o Centro y Sudamérica (45.3 por 100,000) respecto a China (3.9 por 100,000) o ciertos países europeos como Finlandia (3.9 por 100,000); lo mismo se observa en América Latina con respecto a EUA y Canadá en donde se pueden ver diferencias importantes en la incidencia de cáncer de cuello uterino Tabla 3 (Ferlay *et al*, 1998).

2.3.2. TENDENCIAS TEMPORALES

En los países desarrollados las tasas de incidencia de cáncer cervical muestran en las últimas décadas una marcada disminución debido entre otras cosas al establecimiento de efectivos programas de detección masiva (Peters *et al*, 1986); los patrones de incidencia del cáncer de cuello uterino han sufrido cambios, en estudios realizados en los países nórdicos por ejemplo Noruega (Eide *et al*, 1987).

En el año 2000, se calculó que habría 470,606 casos nuevos y 233,372 defunciones por cáncer cervical al año entre las mujeres de todo el mundo; así mismo que más del 80% de esta carga se presentaría en los países menos desarrollados, donde esta enfermedad es la principal neoplasia maligna entre las mujeres.

En la Región de las Américas, se pronosticaron 92,136 casos y 37,640 defunciones por cáncer cervical, de los cuales 83.9 y 81.2 % corresponderían a América Latina y el Caribe respectivamente; en Canadá y Estados Unidos en los últimos años, las reducciones en la incidencia de cáncer cervical han dado lugar a tasas significativamente bajas, inferiores a 10 casos por cada 100.000 mujeres. No así en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, en los que las tasas anuales de esta displasia se mantienen altas, generalmente por arriba de 20 casos por cada 100.000 mujeres.

En Chile se estima una incidencia de 30 por 100.000 mujeres; anualmente se diagnostican 1,500 casos y fallecen alrededor de 900, siendo la tasa de mortalidad de 9.6 por 100.000 (Serman, 2002; Suárez *et al*, 2003).

En Colombia, el cáncer cervical es de alta incidencia y mortalidad y es más frecuente en mujeres de bajo nivel socioeconómico con vida sexual activa y alta multiparidad; este cáncer esta fuertemente asociado con la edad temprana a la primera relación sexual y múltiples compañeros sexuales tanto en las mujeres como en sus parejas.

Algunos autores han sugerido que la evolución clínica de esta neoplasia podría tener una agresividad mayor que la de los tumores diagnosticados en edades avanzadas y quizá que los factores etiológicos podrían ser diferentes (Lorincz, 1987; Ursin, 1996; Alterkruse, 2003).

2.3.3 DISTRIBUCION POR EDADES

La incidencia de cáncer cervical es mayor a medida que aumenta la edad de la mujer desde los 35 años, con pico máximo entre lo 50 y 60 años (Giménez JA *et al*, 2002); las lesiones intraepiteliales aparecen antes de manera que el carcinoma in situ alcanza su máxima incidencia entre los 25 y 35 años (González MJ *et al*, 2003); sin embargo, en los países en desarrollo donde los programas de cribado son insuficientes y con escasos recursos humanos y materiales, han tenido casos de cáncer invasor don edad inferior a los 30 años.

Los grupos de edad más afectados por el CC fueron los de 45 - 64 años, sin embargo, existen diferencias entro los países desarrollados y en desarrollo, ya que en los primeros las mujeres de mas de 65 años son las que soportan el mayor peso de la enfermedad, mientras que en los segundos son mujeres mas jóvenes las que lo hacen Tabla 4.

Se han examinado los cambios en la incidencia durante el periodo 1970 a 1984 y se encontrado un aumento de 38% en la incidencia de adenocarcinomas, con una disminución de 30% para los canceres de células escamosas durante el mismo periodo; mientras que el aumento solo fue observado exclusivamente para el grupo de edad de 20 a 34 años de edad (Bjorge *et al*, 1993).

La Dirección General de Servicios de Salud del Departamento de Guanajuato refiere que como en todas las neoplasias malignas, la incidencia del CC se incrementa con la edad; así los grupos más afectados son los de 45 años en adelante y constituye la primera causa de mortalidad entre las mujeres de 25 años y más.

Diariamente se registran alrededor de 12 muertes por esta causa en México, por lo que es evidente a través de estas y otras publicaciones, que el cáncer cervical es, sin duda uno de los principales problemas de salud que afectan particularmente a la población femenina y particularmente en países con menor desarrollo económico y humano.

En la población femenina el cáncer cervical fue una de las principales causas de mortalidad por neoplasias malignas, particularmente en el grupo de 15 a 64 durante el 2003 con 2667 defunciones de tumor maligno del cuello del útero y 4.03 tasa por 100 000 habitantes según Proyecciones de la población de México.

El Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica en Nuevo León durante el año 2003; registró un total de 815 casos de displasia leve y moderada en la población femenina de las cuales 74 se encuentran en el rango de 15 a 19; 162 en edades de 20 a 24 y 445 casos en mujeres de 25 a 44 años; mientras que existe una incidencia de displasia cervical severa y CC in situ de 5.25 y de 13.75 (tasa por 100 000 habitantes) en mujeres de edades de 20 a 24 años y de 25 a 44 años respectivamente (SSA 2001).

Numerosas investigaciones, mencionan que las mayores incidencias de CC In situ se dan en las mujeres de 25 a 49 años, mientras que el cáncer invasor presenta las mayores incidencias en las mayores de 40 años y se incrementa con la edad, esperan que por el comportamiento biológico de este tipo de cáncer, que en 5 años más exista un cambio significativo en la mortalidad si persiste la tendencia actual (Lancaster EJ *et al*, 1999).

2.3.4 MORTALIDAD

En lo que respecta a mortalidad es evidente que el cáncer cervical alcanza cifras devastadoras, causando muchas víctimas, en especial para las mujeres de los países en desarrollo; la tasa de mortalidad en estos países es de 9.6 por 100,000, dos veces la tasa de los países desarrollados (Pisani P *et al*, 1999).

Casi el 40% de las muertes en estos países en desarrollo ocurre en Asia centro meridional, incluyendo Bangladesh, La India, Pakistán, Malasia, América Central y África.

Los datos de mortalidad son menos precisos que los de incidencia si se quiere examinar la evolución del cáncer cervical en el tiempo; dichos datos permiten estimar la carga de la enfermedad; asimismo de las cerca de 200,000 muertes anuales por CC que ocurren en el mundo, alrededor de 80% se presentan en los países en desarrollo; respecto al grupo etario conforme aumenta la edad la tasa de mortalidad es mas alta, siendo el grupo de mas de 65 años en el que se presentan un mayor numero de defunciones, tanto en el mundo como en países desarrollados y en desarrollo (Ferlay *et al*, 1998) Tabla 5.

En la tabla 6 se observan las diferencias de mortalidad por cáncer cervical entre los países de América Latina (centro y Sudamérica) en relación con las presentadas en países como EUA y Canadá, siendo en los primeros veinte veces más altas dichas tasas. Las tendencias de mortalidad por CC muestran que pocos países de América Latina (PAHO, 1998; Robelo *et al*, 2003) muestran una declinación significativa de dichas tasas en el periodo 1968-1995; Figura 1.

Aunque la mortalidad por CC se incrementa con la edad, la mayor carga de la enfermedad se presenta en las mujeres de mediana edad; en particular en Latino América y el Caribe en la que el grupo de edad mas afectado es el de 35 - 54 años (PAHO, 1998) Figura 2.

Argentina durante el año de 1998, registró 887 muertes por cáncer cervical lo que representó una tasa de mortalidad ajustada por edad de 4,46 muertes por cada 100.000 mujeres; la mortalidad por esta causa se estima que es aún mayor, dado que muchas muertes por cáncer de cuello de útero se registran como muertes por cáncer de útero sin especificar su localización (cuerpo o cuello).

El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNP) en México, durante el 2001 se presentó el 8% del total de muertes por neoplasias debido a cáncer cervical cual registró una tasa de 21 por 100,000 mujeres de 25 y más años; en México el panorama es coincidente y en el último cuarto de siglo la mortalidad ha mostrado una tendencia ascendente; a su vez una revisión de casos notificados por 34 centros hospitalarios señala que esta neoplasia es la mas frecuente y representa el 22% del total de los casos.

2.3.5 SUPERVIVENCIA

La tasa de supervivencia con tratamiento adecuado será mejor cuanto mas tempranamente se haga el diagnostico de la enfermedad; los porcentajes de curación en el carcinoma in situ a los cinco años oscilan entre el 95% - 100%, en el estadio I son de 80%, en e estadio II del 60%, en el III del 30-40% y en el estadio IV los porcentajes son muy bajos (Beral V *et al*, 1994), el porcentaje global de supervivencia a los 5 años para todos los estadio es del 65%.

La tasa de supervivencia relativa (estandarizada por edad) mas elevadas en los Estados Unidos (65.7%), Europa (61.5%), Tailandia (60.2%) y Cuba (54.4%); sin embargo, la supervivencia de las pacientes esta fuertemente influenciada por el factor socioeconómico, lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento (Gorey KM *et al*, 1997; Serman F, 2002); la menor supervivencia en los países en desarrollo se debe en parte a que la enfermedad al momento del diagnostico este avanzada (Lewis MJ, 2004); otro factor relacionado con la baja supervivencia es la alta tasa de abandono de las visitas de seguimiento y los limitados recursos para el tratamiento. (Rogo KO *et al*, 1990).

La displasia cervical de grado inferior casi siempre experimenta un retroceso de manera espontánea o no progresa; asimismo sucede con la displasia moderada, cuando es tratada y seguida (Holowaly P *et al*, 1999; Cristchlow CW *et al*, 1999; PATH, 2000).

Estos conocimientos recientes indican que el pronóstico de CC depende de numerosos factores, siendo el más relevante el estadio clínico en el momento del diagnóstico, si la enfermedad ya es invasiva, la eficacia del tratamiento declina; si está en fase temprana el pronóstico es muy favorable.

2.3.6 EL PESO DE LA ENFERMEDAD EN MEXICO

El cáncer cervical es la causa mas común de morbilidad y mortalidad en las mujeres de los países en desarrollo; en varios países de América latina las tasas de incidencia de esta patología se encuentran entre las mas altas del mundo. (Eluf Neto *et al*, 2001).

En México continua siendo la neoplasia mas frecuente en la mujer mexicana; con una incidencia calculada de 44.4 casos por 100,000 mujeres (Parkin *et al*, 1999; Hernández *et al*, 1998); para el 2001 se notificaron en México 22,774 casos nuevos de lesiones intraepiteliales escamosas y tumores malignos del cuello del útero (SSA, 2001) siendo difícil estimar el total de casos que se presentan dadas las deficiencias de los sistemas de información.

En relación con la mortalidad general en México, los tumores malignos ocupan el segundo lugar como causa de muerte en las mujeres y dentro de estos el cáncer cervical ocupa el primer lugar como causa de defunción por neoplasias malignas Tabla 7; los datos anteriores muestran que el cáncer cervical en México constituye un problema importante de salud pública, encabezado por el tumor maligno del cuello uterino, que se presenta como la primera causa de mortalidad en las mujeres en todo el país (SSA, 2004).

El panorama es coincidente y en el último cuarto de siglo la mortalidad ha mostrado una tendencia ascendente; a su vez una revisión de casos notificados por 34 centros hospitalarios señala que esta neoplasia es la más frecuente y representa el 22% del total de los casos (Mohar *et al*, 1997).

Anualmente en nuestro país se presentan alrededor de 4,500 muertes; para el año 2002 la tasa de mortalidad en el ámbito nacional fue de 16 muertes X 100,000 mujeres y un total de 4,323 defunciones en ese año Tabla 8.

Analizando la distribución de la mortalidad por CC por grupos de edad se observa que el grupo en el que proporcionalmente se presentan mas muertes es en de mujeres entre 25 y 64 años. Figura 3.

En México la mortalidad por este tipo de cáncer aumento de 1965 en adelante, observándose que de presentar en 1975 10.1 defunciones por 100,000 mujeres, en 1990 la mortalidad se situó en alrededor de 20 X 100,000 mujeres manteniéndose estable en la década de los noventa (SSA, 1997; Torres *et al*, 2002) Figura 4.

Son diversos los estudios realizados en México para conocer las características epidemiológicas del cáncer cervical; en el realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, para determinar las características que presenta esta neoplasia en dicho centro en el periodo 1985 - 1991; se encontró que 86% de los 5,082 casos que se observaron durante ese periodo presentaban cáncer invasor, con un predominio de este ultimo a razón de 5.7:1.

El tipo histopatológico se mostró además que es poco frecuente antes de los 25 años, que ocupa el segundo lugar en el grupo de 25 a 34 y el primero en la mujeres de 35 a 54; a partir de esa edad se observo que la incidencia disminuye, el tipo histopatológico más común fue de la variedad epidermoide y contribuyo con el 89% del total.

En un estudio ecológico de tendencias efectuado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se reporta que en los últimos 10 años el cáncer cervical se ha mantenido como la segunda neoplasia en orden de frecuencia; sin embargo, para la población femenina se ha ubicado en el primer lugar (Escandon *et al*, 1998).

Al analizar el panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el IMSS en el periodo 2000-2005 (Salmeron *et al*, 2006) observo un importante incremento del peso absoluto de la mortalidad por cáncer al interior de la población adulta derechohabiente.

De acuerdo con la distribución por edad de la mortalidad por cáncer cervical, las tasas de mortalidad se incrementan en la medida que se avanza en edad hasta los 80 años cuando se inicia una curva descendente con una edad promedio a la muerte de 57 años.

III. ETIO-PATOGENIA DEL CANCER CERVICAL

3.1.- GENESIS DEL CANCER CERVICAL

La etiología y patogenia del cáncer cervical, al igual que sucede con otros cánceres, es algo compleja; de una manera general, varios estudios y observaciones hechas en humanos y animales indican que la etiología del cáncer es multifactorial u que la neoplasia es resultado de varias etapas consecutivas.

(i) La primera etapa del carcinogénesis corresponde a la fase de inducción que se caracteriza por la iniciación que puede ser debida a diferentes agentes causales como radiaciones, sustancias químicas, virus que producen alteraciones permanentes y generalmente irreversibles, en cierto numero de células del organismo; (ii) la segunda etapa corresponde a la promoción, un fenómeno reversible que ocurre consecuentemente a la iniciación del proceso neoplásico complementado por la exposición crónica a diferentes factores promotores y posiblemente se presenta como consecuencia de la alteración de la expresión genética; (iii) después sigue la fase de progresión de la enfermedad, con crecimiento y multiplicación de la masa celular y eventual infiltración de las estructuras donde asienta el tumor y diseminación metastásica del mismo (Amerigo J, 1987; Fagundes H *et al*, 1992; Martinez JF *et al*, 1998).

3.2 - HISTORIA NATURAL DEL CANCER CERVICAL

Desde hace más de 20 años diversos autores han señalado que el cáncer cervical se comporta como una enfermedad de transmisión sexual (Kessler *et al*, 1977; Lorincz *et al*, 1992; Muñoz *et al*, 1992). En 1976, Zur Hausen planteo la hipótesis en la cual proponía al VPH como el agente sexualmente transmitido responsable de la transformación neoplásica en el cuello uterino; dicha hipótesis ha sido validada tanto por múltiples estudios como por la evidencia de que el ADN del VPH esta integrado en las células neoplásicas en 99% de carcinomas cervicales.

Son lo que se puede asegurar si lugar a dudas el papel causal que el VPH tiene en el desarrollo del cáncer genital (Muñoz *et al*, 1992; Bosch *et al*, 1994; Bosch *et al*, 1995; Walboomers *et al*, 1999).

La variabilidad en la historia natural de lesiones biológicamente similares puede estar influenciada por una gran diversidad de factores; la neoplasias intraepiteliales del cerviz se definen como lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) en proliferación, que presentan maduración anormal, alargamiento nuclear y atipia; aparentemente la amplia gama de lesiones epiteliales son facetas de una misma enfermedad en la cual existen cambios morfológicos (Richard *et al*, 1993).

No se conoce con certeza el tiempo que se requiere para que una lesión evoluciones desde una lesión de bajo grado hasta un cáncer insitu o para que eventualmente progrese a un cáncer invasor y es imposible por cuestiones éticas determinarlo mediante observación directa; sin embargo, se han desarrollado modelos matemáticos para tratar de entender dicho fenómeno; se ha calculado que el tiempo promedio que le toma a una lesión epitelial progresar de una grado al siguiente es aproximadamente de cinco años y de 1 a 30 años (con un promedio de 10-13 años) lo que toma una lesión de alto grado para progresar a cáncer invasor (Gustafsson *et al*, 1989; Myers *et al*, 2000). Figura 5.

Los estudios sobre la historia natural de la neoplasia cervical comparten un cierto numero de problemas metodológicos: a) Posible mala clasificación sobre el status de la enfermedad al inicio del estudio, esto es mas probable cuando el status de la enfermedad es definido por examen citológico, que hace la detección pero no un diagnostico preciso; el examen histológico de tejido cervical probablemente proporcione un diagnostico exacto, mas no siempre garantizado ya que la parte anormal de la lesión pudo no haber sido muestreada; b) Remover tejidos con propósitos diagnósticos puede influir sobre la historia natural de la enfermedad, la probabilidad de que esto ocurra depende del tamaño del tejido removido.

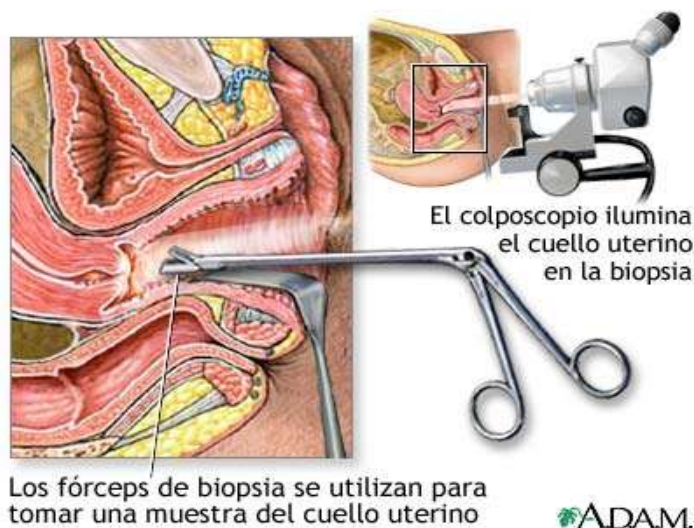
c) Detectar la progresión de la enfermedad ya que esta es asintomático y dicha progresión no puede ser medida en un continuo en el tiempo; lo que se hace es inferir a través de observaciones periódicas practicando citología o examen colposcópico y se confirma con el examen histológico; existiendo un elemento de subjetividad en la decisión; d) Uso de la misma técnica para la medición inicial como para el seguimiento se constituyen en otro problema ya que tanto la citología como la colposcopia presentan algunos problemas para distinguir correctamente los distintos tipos de LIE (Woodman, 1996).

3.3 CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DEL CANCER CERVICAL

Las características morfológicas se pueden abordar bajo su punto de vista macro y microscópico respectivamente.

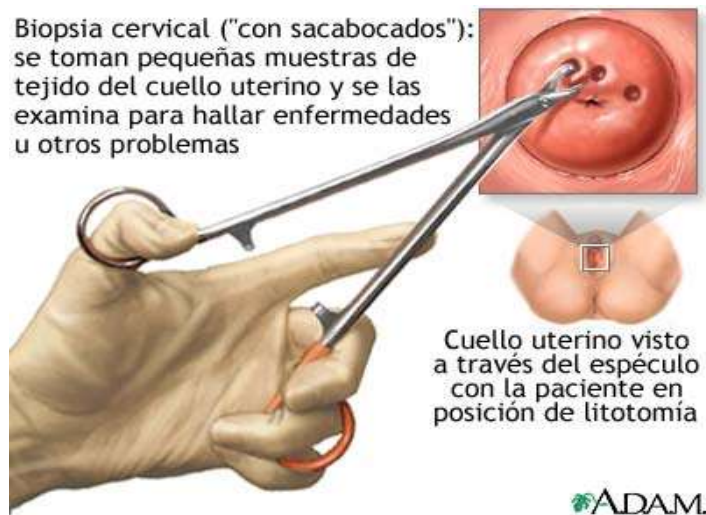
3.3.1 CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS DEL CANCER CERVICAL.

Este tipo de cáncer en sus fases iniciales puede no causar síntomas y no posee características microscópicas específicas que permiten el diagnóstico a la simple inspección; en esta fase preclínica el diagnóstico solamente se puede hacer mediante la citología exfoliativa, la colposcopia y la biopsia.



Colposcopia

Fuente: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/17041.htm



Biopsia cervical

Fuente: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/17041.htm

En su forma precoz puede aparecer como una eritroplasia, es decir, como una mancha roja de extensión variable próxima al orificio cervical externo; la zona roja suele tener una superficie de aspecto granular o ulcerado, con gran vascularización y que sangra con facilidad al roce.

Los cánceres más avanzados pueden ser exofíticos la cual es la variedad más frecuente (63%) y en general invaden la superficie y la mayor parte de su masa se proyecta hacia la luz vaginal, adoptando un aspecto vegetante similar a una coliflor con excrecencias polipoideas papilares en donde estas masas con frecuencia se necrosan.

La variedad endofítica corresponde al 36% de los tumores de cerviz; éstos infiltran profundamente el estroma distorsionando el cuello uterino y forman nódulos en la superficie; el aspecto de cuello se queda aumentado de tamaño, irregular u en forma de barril; estos tipo de cánceres pueden mantenerse asintomático durante mucho tiempo; en la variedad combinada generalmente están ulcerados con infiltración profunda del estroma subyacente.

3.3.2 CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS (HISTOLOGICAS) DEL CANCER CERVICAL.

Existen diversas clasificaciones histológicas del carcinoma cervical pero en la actualidad se consideran tres tipos fundamentales conforme se ilustra en la tabla 9 El carcinoma de células escamosas constituye la forma histológica mas frecuente del tumor maligno del cuello, representando mas del 75% en la mayoría de las estadísticas, sin embargo, en algunos estudios encontraron un numero considerable de casos que alcanzan hasta el 78.9% (Benedict JL *et al*, 2001) y 83.8%. (Shingleton HM *et al*, 1995).

El conocimiento del origen y comportamiento del carcinoma del cervix se ha incrementado en los últimos años; ahora sabemos que el cáncer cervical se manifiesta en distintas presentaciones histopatológicas, cuya nomenclatura se basa en su comportamiento y no en algunas características morfológicas universales que definen al cáncer; las variedades mas comunes del carcinoma de células escamosas son el de células grandes queratinizantes y no queratinizantes; éstas tienen en común una diferenciación celular escamosa, tanto en la formación intracelular de puentes como en la queratinización (Benda *et al*, 1994).

Algunos estudios indican que existen diferencias en cuanto a pronostico y supervivencia según el tipo histopatológico del que se trate; el carcinoma de células escamosas es el de mejor pronostico (Platz *et al*, 1995) mientras que para el adenocarcinoma se reporta peor pronostico (Hopkins *et al*, 1991; Drescher *et al*, 1989); se ha demostrado una supervivencia similar para los dos tipos histopatológicos en enfermedad localizada, pero una menor supervivencia para el adenocarcinoma en etapas mas avanzadas (Platz *et al*, 1995).

La información obtenida del registro histopatológico de neoplasias malignas en México (Tapia *et al*, 1996) señala que la variante histológica mas frecuente es el carcinoma de células escamosas (91.5%) al que le siguen en orden de importancia el adenocarcinoma (3.7%), el carcinoma adenoescamoso (1.7%).

3.4 PATOLOGIA DEL CANCER CERVICAL

El desarrollo del CC esta frecuentemente precedido por una larga historia de anomalías celulares caracterizadas citológica e histopatológicamente por variaciones en la maduración citoplasmática e irregularidades nucleares; la enfermedad comienza como una proliferación atípica de las células epiteliales que a poco invaden el espesor del epitelio y degeneran en lesiones más graves hasta invadir el estroma que es cuando el cáncer se manifiesta.

El progreso de una lesión precancerosa del cuello del útero aparentemente involucra varios eventos; la exposición a algún VPH de “alto riesgo” probablemente produce una infección inicial en el epitelio escamoso en la zona T, seguido por alteraciones morfológicas y biológicas de las células infectadas por el VPH; aunque en este proceso es clara la interacción entre VPH y genes celulares, algunos estudios apoyan la participación de alteraciones en oncogenes celulares, además de la respuesta inmune del huésped, para que se produzca un cáncer invasor.

Se sabe en la actualidad que la transformación maligna de las células normales se debe a la alteración de dos tipos de genes los proto-oncogenes y los genes supresores de los tumores llamados anti-oncogenes, donde los primeros son componentes celulares normales que tienen funciones importantes en el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular, que para convertirse en oncogenes y producir un cáncer deben alterar su estructura, ya sea mediante mutaciones o a través de re-arreglos genéticos (Riou *et al*, 1987; Cullen *et al*, 1991), mientras que los segundos son también componentes celulares normales que codifican proteínas necesarias para que las células progresen a través del ciclo celular (DiPaolo *et al*, 1989).

A medida que se ha mejorado el conocimiento de la historia natural de la enfermedad la clasificación de estas lesiones ha recibido diferentes denominaciones displasia moderada o severa y carcinoma in situ, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I, II, III y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado Figura 6.

En los últimos años se han relacionado los cambios morfológicos en las células exfoliadas con la infección del virus del papiloma humano y se han incorporado como componentes del diagnóstico citológico e histológico de los estadios tempranos del proceso neoplásico; las lesiones precoces son actualmente consideradas manifestaciones de la infección del VPH y se caracterizan por la presencia de alteraciones nucleares y proliferación celular del epitelio; el diagnóstico citológico se realiza mediante la extracción de un pequeño volumen de las células exfoliadas del cerviz con una espátula; este popular procedimiento es conocido como prueba de Papanicolau y es el recomendado para la detección del cáncer de cuello en la población normal (Park TW *et al*, 1996).

3.5 ETAPIFICACION CLINICA

Sin un diagnóstico y tratamiento temprano, el cáncer cervical se disemina invadiendo el resto del útero, vagina, lateralmente el parámetro y la pelvis; la progresión clínica ha sido clasificada por FIGO (Internacional Federation of Gynecology and Obstetrics) quienes han definido los criterios mas aceptados para la etapificación del CC en cuatro estadios (I-IV) y 15 subestadios con marcadas diferencias en el pronóstico; el sistema FIGO se basa en un cuidadoso examen clínico y en los resultados de estudios radiológicos y procedimientos específicos (FIGO, 1995).

-Etapa 0

Es el carcinoma in situ, carcinoma intraepitelial; no hay invasión del estroma.

-Etapa I

Es el carcinoma estrictamente limitado al cervix

Etapa IA: carcinomas preclínicos cervicales, es decir, aquellos que solo fueron diagnosticados por microscopio.

Etapa IA1: Invasión medida del estroma de no mas de tres milímetros y no mas de siete milímetros de ancho.

Etapa IA2: Invasión medida del estroma de mas de tres milímetros pero no mas de cinco milímetros en profundidad y no mas de siete milímetros de ancho.

Etapa IB: Lesiones limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas de mayor extensión a la etapa IA.

Etapa IB1: Lesiones clínicas de no mas de cuatro cm. en tamaño.

Etapa IB2: Lesiones clínicas de mas de cuatro cm. en tamaño.

-Etapa II

Etapa implica que el carcinoma se extiende más allá del cervix uterino, pero no se ha extendido a la pared pélvica; el carcinoma afecta a la vagina pero no llega al tercio inferior.

Etapa IIA: No existe complicación obvia del parámetro dos tercios de la parte superior de la vagina se encuentran complicados.

-Etapa III

Implica que el carcinoma se ha extendido a la pared pélvica o que el tumor afecta el tercio inferior de la vagina; todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal están incluidos a menos que se sepa que la hidronefrosis se debe a otra causa.

Etapa IIIA: No existe extensión a la pared pélvica; el tumor se extiende al tercio inferior de la vagina.

Etapa IIIB: Extensión a la pared pélvica o hidronefrosis o insuficiencia renal.

-Etapa IV

Implica que el carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis misma o ha afectado clínicamente la mucosa vesical o rectal.

Etapa IVA: Propagación del tumor a órganos adyacentes.

Etapa IVB: Propagación a órganos distantes.

IV. CARACTERISTICAS CLINICAS DEL CANCER CERVICAL

La primera manifestación del este tipo de cáncer puede ser un manchado provocado por un coito, por un lavado vaginal o por una exploración ginecológica, con tendencia a incrementarse en forma de hemorragia intermenstrual si la mujer nos es aún menopausica; posteriormente puede aparecer una hemorragia intermenstrual mas abundante; el flujo es el segundo síntoma de orden de frecuencia y habitualmente son perdidas vaginales serosanguinolientas o amarillas particularmente en lesiones neuróticas mas avanzadas; éstas perdidas pueden tener olor fétido y estar entremezcladas con una hemorragia profusa.

Otro signo que puede estar presente es el dolor, el cual se localiza normalmente en la pelvis; suele deberse a necrosis del tumor o a enfermedad inflamatoria pélvica; si la paciente refiere dolor en la región lumbosacra hay que pensar en la posibilidad de que estén afectados los ganglios linfáticos peri-aórticos y raíces lumbosacras; ocasionalmente puede existir dolor epigástrico debido a metástasis en ganglio linfáticos peri-aórticos altos, en estadios más avanzados pueden aparecer síntomas urinarios y rectales como consecuencia de la invasión neoplásica en vejiga o recto; en esta situación puede haber tenesmo, mucorrea, hematuria o rectorragias, además de los síntomas generales y caquexia.

V. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los papilomavirus constituyen un grupo de virus pequeños de ADN de aproximadamente 55nm. que inducen tumores epiteliales escamosos (verrugas y papilomas); constituidos por una doble hebra circular de ADN (Viger JM, 1998) que debido a las similitudes superficiales en la microscopia electrónica y las propiedades biológicas con el virus de la polio, inicialmente fueran clasificados como siendo de la misma familia; sin embargo los papilomavirus poseen un cromosoma mayor, una mayor cápsula viral y una organización genómica completamente diferente por lo que se paso a considerarlos virus como una familia distinta y única.

Presentan un molde común de organización genética en lo que los diferentes tipos han mostrado áreas equivalentes de potencial de codificación de proteínas conocidos como marcos de lectura abierta.

5.1 PROPIEDADES DEL VIRUS DEL PAPILOMA

Los virus del papiloma se encuentran en muchas especies de vertebrados, desde las aves hasta el hombre y constituyen mas de 100 tipos de virus humanos y animales, clasificados por la relación de sus genomas, es decir, la secuencia de nucleótidos en el ADN; todos los VPH caracterizados se vinculan con lesiones confinadas a las capas epiteliales de la piel o las mucosas oral, faringea, respiratoria y anogenital; aproximadamente 40 diferentes tipos infectan el tracto genital y de ellos mas de 20 se asocian con cáncer (Burk *et al*, 1999) a pesar de su variedad, todos los virus de papiloma animal y humano parecen compartir una organización genética similar, aunque con diferencias tanto en las funciones de los genes virales individuales, como en su regulación (Shah *et al*, 1996).

5.2 CLASIFICACION DE TIPOS DE VPH POR RIESGO ONCOGENICO

Expertos internacionales reunidos para evaluar el potencial carcinogénico del VPH concluyeron que los tipos 16 y 18 pueden ser considerados como cancerígenos en humanos (IARC, 1995) los tipos 31 y 33 y los restantes han sido clasificados como probable o posiblemente cancerígenos, ya que en ese momento la evidencia epidemiológica resultaba limitada o inadecuada; sin embargo, otros estudios epidemiológicos han demostrado que los tipos 31, 33, 35,45,51,52,58 y 59 pueden actualmente ser considerados como cancerígenos en humanos (Ngelangel *et al*, 1998; Chichareon *et al*, 1998; Chaouki *et al*, 1998).

Tradicionalmente los tipos de VPH genital han sido subdivididos en tipos de bajo y alto riesgo, donde el primero se identifican mas comúnmente en verrugas genitales y los segundos son frecuentemente asociados con el cáncer invasor (Jacobs, 1995); se ha propuesto una clasificación de tipos de VPH basándose en criterios filogenéticos, sin embargo, ésta ha sido probada epidemiológicamente (Van Ranst *et al*, 1992).

No existe consenso sobre la categorización en muchos de los diversos tipos; el numero de tipos de VPH clasificados de alto riesgo varia de 13 a 19 y sólo 11 de ellos (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56 y 58) son consistentemente clasificados como de alto riesgo (Gravitt *et al*, 1998; Davies *et al*, 2001).

5.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

La infección cervical por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual (Burk *et al*, 1996; Dillner *et al*, 1996); la más prevalente en el mundo ya que ocurre en aproximadamente 75% de las mujeres sexualmente activas (McIntosh *et al*, 2000); es transmitida presumiblemente a través de desgarros microscópicos en la superficie del epitelio cervical durante el acto sexual; las infecciones del canal vaginal son las mas frecuentes, sin embargo, raramente se transforman en lesiones neoplásicas (McIntosh *et al*, 1991); en la región anal suele presentarse en hombres y mujeres que practican sexo anal (Holly *et al*, 2001).

El riesgo por infección por el VPH esta significativamente asociado a factores relacionados con la conducta sexual como ser mujer sexualmente activa, joven, con edad temprana de inicio de vida sexual, con un alto numero de parejas sexuales (Azocar *et al*, 1990; Kenney *et al*, 1994; Ley *et al*, 1991) y éstas a su vez sexualmente promiscuas, así como antecedentes de práctica de sexo anal (Kjaer *et al*, 1997), otros factores como el uso de anticonceptivos orales, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual y el tabaquismo influyen también sobre el riesgo de infección por VPH (Herrero *et al*, 2000); la media de duración de la infección es de 8.2 y 13.5 meses para los tipos no oncogénicos y oncogénicos del VPH respectivamente (Franco *et al*, 1999; Ho *et al*, 1998); además la presencia del ADN del VPH se incrementa significativamente de 35.5 a 61 % con la severidad de la lesión (Grce *et al*, 1997).

El primer paso en el proceso de carcinogénesis cervical es la infección por el VPH seguida por una infección persistente (Schiffman *et al*, 2003) Fig 7; la presencia de esta infección esta fuertemente asociada con el tipo de VPH (oncogénico o no oncogénico), carga viral, así como la edad.

La conducta sexual y las condiciones de inmunosupresión de la mujer (Romney *et al*, 1997; Ho *et al*, 1995) así como la infección den múltiples tipos de VPH; sin embargo, se ha reportado que factores del medio ambiente como el uso de anticonceptivos y tabaquismo podrían estar también influyendo (Brisson *et al*, 1996; Ho *et al*, 1998).

La mayoría de dichas infecciones son transitorias o intermitentes (Wheeler *et al*, 1996), especialmente entre las mujeres menores de 30 años de edad, cerca del 70% desaparecen aproximadamente en un año y 91% en dos años (Moscicki *et al*.1998; Schiffman *et al*, 1994) y en un gran porcentaje de las dos ocasiones no causan ninguna lesión cervical (Evander *et al*, 1995).

5.4 EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR EL VPH

La infecciones genitales por el VPH son consideradas como la mas frecuente de las infecciones sexualmente transmisibles; los numerosos y diversos estudios realizados muestran un amplio rango de prevalencia del VPH dependiendo de la población de estudio, las técnicas de muestreo, los métodos de estudio y la sensibilidad de los instrumentos, así como los métodos de detección y las diferencias en la expresión viral, que pueden explicar las diferencias existentes en la prevalencia reportada (Figueroa *et al*, 1995).

El pico más alto de la prevalencia de infección por VPH se presenta entre los 20 y 25 años de edad; después decrece presumiblemente porque después de esa edad se adquiere inmunidad celular, aunque otros factores como cambios en la conducta sexual pueden ser importantes (Schiffman *et al*, 1994); la prevalencia de la infección después de la tercera década de la vida varia de 5 a 15% (Bosch *et al*, 1997), pudiendo presentar un nuevo pico de prevalencia después de los 65 años de edad (Cuzick *et al*, 1999 (b); Herrero *et al*, 2000).

5.4.1 PREVALENCIA DEL VPH EN MUJERES CON Y SIN PATOLOGIA CERVICAL.

La participación del VPH es determinante en el desarrollo del cáncer cervical y en la actualidad sabemos que mas del 99% de los tumores de cervix se detecta la presencia de secuencias virales de algún tipo de VPH; estudios realizados tanto en países desarrollados como en desarrollo han mostrado también que el VPH esta relacionado con las lesiones precursoras con la misma magnitud que con los estudios avanzados del cáncer de cuello (Moreno *et al*, 1995; Liad K *et al*, 1995; Kjaer *et al*, 1996).

La tabla 10 resume los estudios mas recientes sobre prevalencia global del VPH en cáncer cervical, estudios en lo que se han empleado técnicas de PCR para la detección del papilomavirus humano; las prevalencias se presentan en orden descendente y varían en rangos que van desde prevalencias de 61% en un estudio realizado en Tailandia hasta 100% en el de Argentina (Siritantikorn *et al*, 1997; Tonon *et al*, 1999); la prevalencia varia también dependiendo de la severidad de la lesión; la tabla 11 presenta la prevalencia del VPH en los estudios de casos y controles realizados recientemente (1995-2005) y que incluyen mujeres de distintas partes del mundo; en el grupo de enfermas de cáncer de cuello uterino la prevalencia de VPH es alrededor de 90%, a excepción de lo reportado por Lerworapreecha *et al*, 1998 con prevalencias por debajo de esta cifra, en el grupo de mujeres no afectadas por dicha patología la prevalencia es menor al 20%.

5.4.2 PREVALENCIA DE VPH POR GRUPO DE EDAD.

Por grupos de edad se observa que la prevalencia de VPH (Tabla 12) es alta en la mujeres jóvenes y va declinando conforme aumenta la edad, aunque suele o puede presentarse un segundo pico en las mujeres posmenopáusicas (Kotloff *et al*, 1998; Grce *et al*, 1997; Lazcano *et al*, 2001).

5.4.3 PREVALENCIA POR TIPO DE VPH, SEGUN GRUPO DE EDAD.

Con relación a la prevalencia de tipos de VPH por grupos de edad, se observa que dicha prevalencia decrece con la edad especialmente el VPH 16 como se observa en la tabla 13, pudiéndose explicar dicho fenómeno en función del desarrollo de inmunidad contra tipos específicos con el avance de la edad o por un efecto de cohorte asociado con la reciente diseminación de la infección en la población debida a los cambios en la conducta sexual (Matos *et al* 2003; Muñoz *et al*, 2003).

5.4.4 PREVALENCIA EN CASOS Y CONTROLES POR TIPO DE VPH.

En 1995, la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC) concluyó que había suficiente evidencia epidemiológica para clasificar como cancerígenos humano a los tipos de VPH 16 y 18, sin embargo esta evidencia era limitada para cualquiera del resto de los subtipos; Muñoz *et al*, 2003, analizó información de once estudios realizados en nueve países con distinta incidencia de cáncer cervical, concluyendo que en mas del 95% de los tumores del cervix se detecta la presencia de secuencias virales de algún tipo de VPH, principalmente de los tipos 16, 18, 45, 31, 33, 35, 52 y 58 que en conjunto representan 95% de la prevalencia en los carcinomas de células escamosas positivos al VPH.

5.4.5 PREVALENCIA POR TIPO HISTOLOGICO.

Resultado de diversos estudios realizados en países como Marruecos, Filipinas y Tailandia, para conocer la prevalencia global del VPH y la del VPH-16 en diversos tipos histológicos, reportan prevalencia diferentes, según se trate de un adenocarcinoma o de un carcinoma en células escamosas, en donde este tipo es el predominante y la prevalencia global se ubica alrededor del 95%, mientras que la del VPH-16 en éstos va de 40.2% a 66.2%.

VI. VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN LA ETIOLOGIA DEL CANCER CERVICAL

6.1 VPH Y CANCER CERVICAL (EVOLUCION HISTORICA).

Las descripciones mas antiguas que mencionan posibles infecciones asociadas con el VPH en condilomas clásicos en los genitales externos, tanto en hombres como de mujeres, datan de la era de los romanos; en el siglo pasado se observó que en ocasiones las verrugas genitales se convertían en carcinomas de células escamosas de manera extraña en vulva y pene; comúnmente se interpretaba que este evento no estaba relacionado con algún agente infeccioso, a pesar de que la naturaleza infecciosa de las verrugas fue reconocida por Ciuffo en 1907, cuando el mismo se indujo la formación de verrugas después de auto-inocularse extractos de verrugas libres de células.

En 1992 Lewandowsky y Lutz describieron una condición hereditaria muy extraña, la epidermodisplasia verruciforme caracterizada por verrugas atípicas que cubrían largas áreas de la piel; en 1936 dos patólogos húngaros trataron de establecer una posible relación entre ciertos tipos de cáncer y cierto tipo de verrugas.

La naturaleza infecciosa de éstas verrugas fue demostrada por Jablonska et al, 1972 también por la auto-inoculación de extractos libres de células; mas sin embargo, no fue sino hasta la década de los 70 cuando se reconoció que los VPH podían tener un papel en el desarrollo de las neoplasias cervicales (Zur Hausen, 1977); el DNA del primer VPH genital que se describió fue el del tipo 6 el cual se detecto es una verruga genital, posteriormente se clonó y caracterizo; esto permitió primero el aislamiento del DNA de un VPH muy relacionado en papilomas de laringe y de verrugas genitales y después el DNA de dos tipos virales lejanamente relacionados; el HVP-16 y el HPV-18 directamente de biopsias de cáncer cervical (Durst *et al*, 1976; Boshart *et al*, 1984).

A pesar de que en 1976 el propio Zur Hausen ya había postulado que los VPH podrían tener algún papel importante en el desarrollo del cáncer anogenital fue el aislamiento del DNA de los VPH tipos 16 y 18 lo que dio la base para los estudios experimentales que lo confirmaron.

A pesar de conocerse que el VPH es un agente sexualmente transmitido, responsable de la transformación neoplásica en el cuello uterino, los primeros resultados de estudios que exploraban la asociación entre éste y el cáncer de cuello uterino consistieron en series clínicas muy limitadas, en las que se determinaba la presencia de alguno de los marcadores virales en muestras celulares o de tejido neoplásico; este tipo de informes aparecían en su mayoría sin mayor información sobre las características de las pacientes y menudo sin datos suficientes del grupo control; las técnicas de detección de los marcadores virales evolucionaron muy rápidamente pero hasta finales de la década de los 80 no se publicaron estudios de validación que permitieran conocer los límites de algunas de las técnicas utilizadas hasta entonces (Goldsborough *et al*, 1992).

En términos de salud pública, el descubrimiento de que el cáncer cervical es una rara consecuencia de una infección por VPH es equiparable en importancia al descubrimiento de la asociación entre el tabaco y el cáncer de pulmón o entre infecciones crónicas de hígado (Bosch *et al*, 2002).

6.2 EL ROL DEL VPH EN LA ETIOLOGIA DEL CANCER CERVICAL.

La investigación sobre la etiología del cáncer cervical ha avanzado de manera importante en las últimas tres décadas; así para el año 2000 se había completado ya la evidencia epidemiológica que sustenta dicha asociación; esta incluía una amplia serie de estudios entre los que se cuentan los de prevalencia, estudios de casos y controles y cohortes, investigaciones sobre historia natural y más recientemente estudios de intervención aleatorizados; confirmando a través de los resultados de dichos estudios la fuerte y específica asociación entre la infección por VPH y cáncer cervical (Bosch *et al*, 1995; Walboomers *et al*, 1999; Herrero *et al*, 2000, Bosch *et al*, 2002).

Los estudios realizados por Bosch *et al*, 1992, Muñoz *et al*, 1992, que incluyeron cuatro estudios de casos y controles (dos sobre cáncer in situ y dos sobre cáncer invasor), realizados simultáneamente en nueve provincias de España y Cali, Colombia, contribuyeron notablemente a establecer la naturaleza y la fuerza de la asociación entre el cáncer cervical y el VPH; en este estudio para el carcinoma invasor, el riesgo relativo fue 46.2 (IC 95%= 18.5 – 115.1) en España y 15.6 (IC95%= 6.51 – 34.7) en Colombia, mientras que para el carcinoma in situ 56.9 (IC95%= 24.8 – 130.6) en España y 15.5 (IC 95%= 8.2 – 29.4) en Colombia.

Estudios realizados tanto en países desarrollados como en países en desarrollo han mostrado también que el VPH esta relacionado con las lesiones precursoras con la misma magnitud que con los estadios avanzados del cáncer de cuello (Schiffman *et al*, 1993; Olsen *et al*, 1996; Moreno *et al*, 1995; Liaw *et al*, 1995; Kjaer *et al*, 1996). A partir de los estudios publicados hasta el momento; Parkin *et al*, 1999, han estimado la fracción de cáncer cervical que puede ser atribuibles al VPH, según esta estimación, el VPH seria responsable de 81% de los canceres que ocurren en los países desarrollados y del 90% de los países en desarrollo; en otras palabras, el virus del papiloma humano seria responsable de 67.500 casos de cáncer cervical en países desarrollados y de 259.500 casos en los países subdesarrollados.

VII. COFACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CANCER CERVICAL

Varios estudios demuestran que existen otros factores adicionales en la etiología del cáncer cervical, tales como ciertos patrones de actividad sexual y el tabaquismo (Brinton LA, 1992; Biswas LN *et al*, 1997; Prokopczyk B *et al*, 1997; Roteli-Martins *et al*, 1998; Kjellberg L *et al*, 1997) anticoncepción hormonal (utilización prolongada de anticonceptivos orales), la paridad, inmunosupresión, algunas infecciones de transmisor sexual como la *Chlamydia trachomatis*.

El virus del herpes simple y las *tricomonas vaginalis* también pueden estar relacionadas con el aumento del riesgo de desarrollar cáncer cervical (Zhang ZF *et al*, 1995; Anttila T *et al*, 2001; Zenilman JM, 2001; Moscicki AB *et al*, 2001).

7.1 CONDUCTA SEXUAL

Desde hace tiempo se sabe que el cáncer cervical, así como las lesiones precancerosas que lo preceden están asociados a las relaciones sexuales; es excepcional su aparición en mujeres vírgenes (Buckley *et al*, 1981) y su máxima en prostitutas (Thomas DB *et al*, 1996; Lobotón AT *et al*, 2004); hoy se sabe que son factores de riesgo de este tumor maligno, el inicio precoz de las relaciones sexuales y la presencia de múltiples compañeros sexuales (Brinton LA *et al*, 1992; Biwas LN *et al*, 1997); se cree que la asociación entre el número de hijos está ligada a un inicio más precoz de la actividad sexual.

Además la actividad sexual del varón es un importante factor de riesgo, pues las mujeres cuyas parejas sexuales tienen múltiples compañeras tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical (Buckley *et al*, 1981; Zunzunegui MV *et al*, 1986; Wang PD *et al*, 1996; De San José S *et al*, 1997).

La conexión con el varón está reforzada por los estudios que encuentran relación entre la incidencia de cáncer de pene y del cuello del útero y un riesgo doble de cáncer cervical en mujeres casadas en segundas nupcias con varones cuya primera esposa había fallecido por esta enfermedad (Brinton LA *et al*, 1992).

7.2 INFECCIONES

La relación de cáncer cervical con la conducta sexual hace que se busque un microorganismo transmisible que fuera el desencadenante del proceso neoplásico; en este sentido diversos estudios han encontrado una mayor frecuencia de infecciones de transmisión sexual como factor de riesgo, aunque se piensa que la asociación se debe a la exposición a factores comunes (Wen *et al*, 1999).

El posible papel que juegan otras infecciones de transmisión sexual en la etiología del cáncer de cuello no está claro todavía, es evidente que las mujeres con múltiples compañeros sexuales tienen un aumento de riesgo a la exposición de otras ITS; la coexistencia de otras infecciones puede ser facilitada por la erosión epitelial causada por la infección de VPH; la infección de *Clamidia trachomatis* ha sido postulada como un posible factor de riesgo para cáncer de cuello (Koutsky *et al*, 1992; De Sanjose *et al*, 1994; Schiffman *et al*, 1995).

7.3 ANTICONCEPCION HORMONAL (USO PROLONGADO DE ANTOCONCEPTIVOS ORALES)

La relación entre la utilización prolongada de anticonceptivos orales y el cáncer de cuello, es controvertida, de hecho algunos estudios han demostrado un aumento del riesgo (Brinton LA *et al*, 1990,1991; Parazzini F *et al*, 1998; Ljuca D *et al*, 2000; Moreno V *et al*, 2002), otros refieren que solamente tuvieron un importante efecto de protección (Moscicki AB *et al*, 2001), mientras que otros no encuentran ningún efecto sobre las mujeres de ese estudio (Peters RK *et al*, 1986; Irwin KL *et al*, 1988; Coker AL *et al*, 1992).

Las pacientes que toman anticonceptivos orales tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello que las personas que nunca las tomaron; el efecto es de difícil valoración y, si existe es débil; para estudiar el uso de la píldora anticonceptiva es necesario ajustar el comportamiento sexual y poder controlar el riesgo de exposición al VPH que es tarea difícil de alcanzar.

7.4 MULTIPARIDAD.

Existen varios estudios previos que han descartado la paridad como factor de riesgo de cáncer cervical; éstos han demostrado que el riesgo aumenta con el número de partos por vía vaginal; a pesar de no existir ninguna explicación definitiva para éste fenómeno se cree que la inmunosupresión del embarazo, los traumatismos obstétricos repetidos principalmente en el labio anterior del cervix aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH.

En el embarazo frecuentemente se ve un crecimiento rápido en el número y tamaño de los condilomas, lo que sugiere que el estrógeno materno permite la replicación viral; se han detectado grandes cantidades de DNA viral en las muestras citológicas de mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas, a pesar de haber algunos estudios contradictorios al respecto de este tema, varios autores son unánimes en considerar la multiparidad como factor de riesgo importante para contraer la enfermedad (Kjellberg *et al*, 2000; Muñoz N *et al*, 2002; Lobaton TA *et al*, 2004).

7.5 TABAQUISMO

Varios autores han invocado al tabaquismo como un importante riesgo para el desarrollo de neoplasia cervical (Winkellestein W, 1990; Coker AL, 2002); productos del cigarrillo, como la cotinina, nicotina y otros mutágenos vehiculados por el humo, pueden ser encontrados en altas cantidades en el moco cervical de las fumadoras (Holly EA *et al*, 1986; Schiffman MH *et al*, 1987; Hakama M *et al*, 2000) y que estos pueden dañar el DNA del tejido e inhibir la presencia de antígenos por parte de las células de Langerhans, evitando posiblemente el reconocimiento del VPH por el sistema inmune local (Kjellberg L *et al*, 2000; Yepes HC, 2003).

Algunos estudios de caso-control soportan claramente la asociación directa entre el fumar cigarrillos con a la progresión de infección genital inducida por el VPH (Plummer M *et al*, 2003) y otros sugieren una relación entre el riesgo de cáncer cervical y la duración e intensidad del hábito (Grenberg ER *et al*, 1985).

7.6 INMUNOSUPRESION

La supresión de la respuesta inmunológica es considerada como un factor de riesgo cervical para adquirir la infección por VPH genital, así como para explicar las recurrencias o la persistencia del virus hasta el cáncer cervical (Launay O *et al*, 2003; Nobbenhuis MA *et al*, 1999; Remmink AJ *et al* 1995).

En los pacientes con inmunosupresión tanto congénita como adquirida se ha demostrado una mayor incidencia de cáncer cervical y lesiones precursoras, igualmente se ha comprobado que existen alteraciones de la inmunidad general y local en pacientes con lesiones intraepiteliales (Ellerbrock *et al*, 2000; Ahdieh *et al*, 2000).

Se desconoce la naturaleza exacta de esta asociación y si es causa o consecuencia del propio proceso neoplásico, si puede participar en la evolución de la lesión intraepitelial o en el control del proceso invasor; la supresión inmunológica sistémica en enfermos con patologías como el Hodgkins, la leucemia y enfermedades vasculares del colágeno, pueden estar asociadas con infección recurrente y persistente de VPH; la inmunosupresión medica como en el caso de los pacientes con transplantes es un importante factor de riesgo.

VIII. INTERVENCIONES

8.1 MODELO Y RED DE ATENCIÓN

Las actividades principales a realizar: Detección, Diagnóstico y Tratamiento, están definidas según niveles de atención, y su interrelación debe conformar un flujo continuo.

COMPONENTES DEL PROTOCOLO

8.1.1. SOSPECHA DE CÁNCER CERVICAL.

En el Nivel de Atención Primaria de Salud (APS) se realiza la detección de los casos sospechosos:

Criterios de Sospecha:

- **Mujeres Papanicolau (PAP) Positivo y**
- **Mujeres con Sospecha Clínica de Cáncer Cervical.**

Los Casos Sospechosos deben ser derivados al nivel secundario y/o terciario según corresponda.

a. Mujeres con PAP positivo

La detección precoz a través del examen PAP sigue siendo la medida más eficaz y rápida para controlar el Cáncer Cervical. Ésta se realiza mayoritariamente en los establecimientos del Nivel de Atención Primaria de Salud, y se focaliza en las mujeres de 25 a 64 años; además se realiza toma de PAP en otros grupos etarios con factores de riesgo identificados (ej: inicio precoz de actividad sexual, múltiples parejas).

La periodicidad del PAP es cada 3 años y la toma de muestra se realiza de acuerdo a manual de procedimiento vigente; la identificación de la población de riesgo es fundamental para racionalizar al máximo los recursos y obtener impacto.

El procesamiento de las muestras se realiza en el nivel secundario de atención en los Laboratorios de Citología. (Citotecnólogos y Citopatólogos)

Se define como PAP Positivo:

Probable **NIE I**;

Probable **NIE II**;

Probable **NIE III-CIS**,

Probable **Carcinoma Invasor**: Epidermoide, Adenocarcinoma u otros.

Se incorpora en este grupo el **2° PAP Atípico** porque la conducta definida frente a este informe citológico es derivación a la Unidad de Patología Cervical debido a que un porcentaje de ellos corresponderán a lesiones NIE III-CIS.

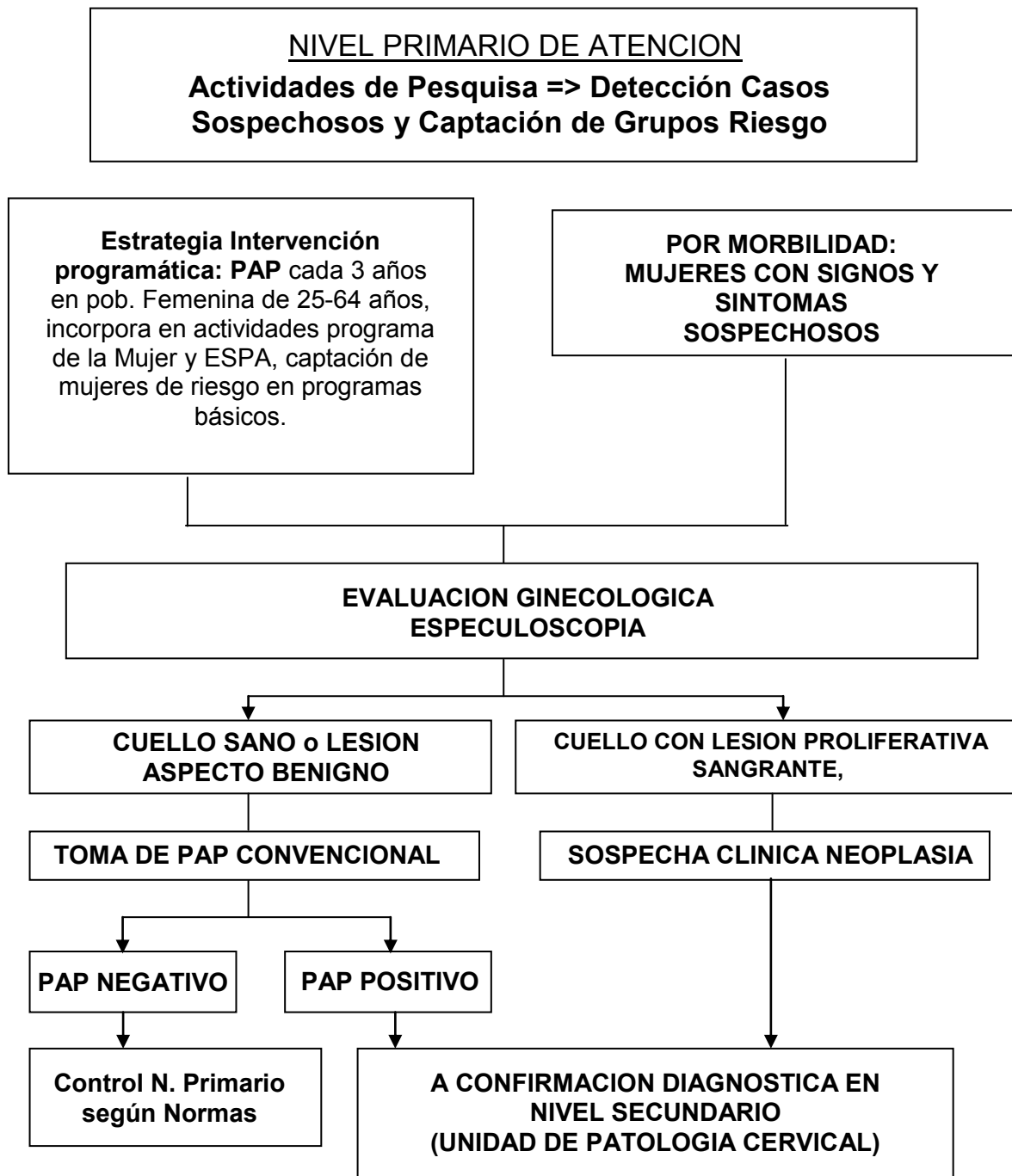
.

b. Sospecha clínica de Cáncer Cervical.

Mujer referida a Toma de PAP y/o evaluación ginecológica por signos o síntomas patológicos, que a la especuloscopia presenta una lesión cervical proliferativa y/o sangrante y/o friable, con o sin antecedentes de sangramiento genital.

Los Casos Sospechosos deben ser derivados al nivel secundario y/o terciario según corresponda; en la APS se realiza el seguimiento de los casos negativos y de los positivos egresados de la Unidad de Patología Cervical.

ALGORITMO DE SOSPECHA DE CÁNCER CERVICAL



8.1. 2. CONFIRMACIÓN DIAGNOSTICA

Los componentes básicos en este nivel son: **Unidad de Patología Cervical, Laboratorio de Citología, Servicio Anatomía Patológica.**

Las actividades a realizar son:

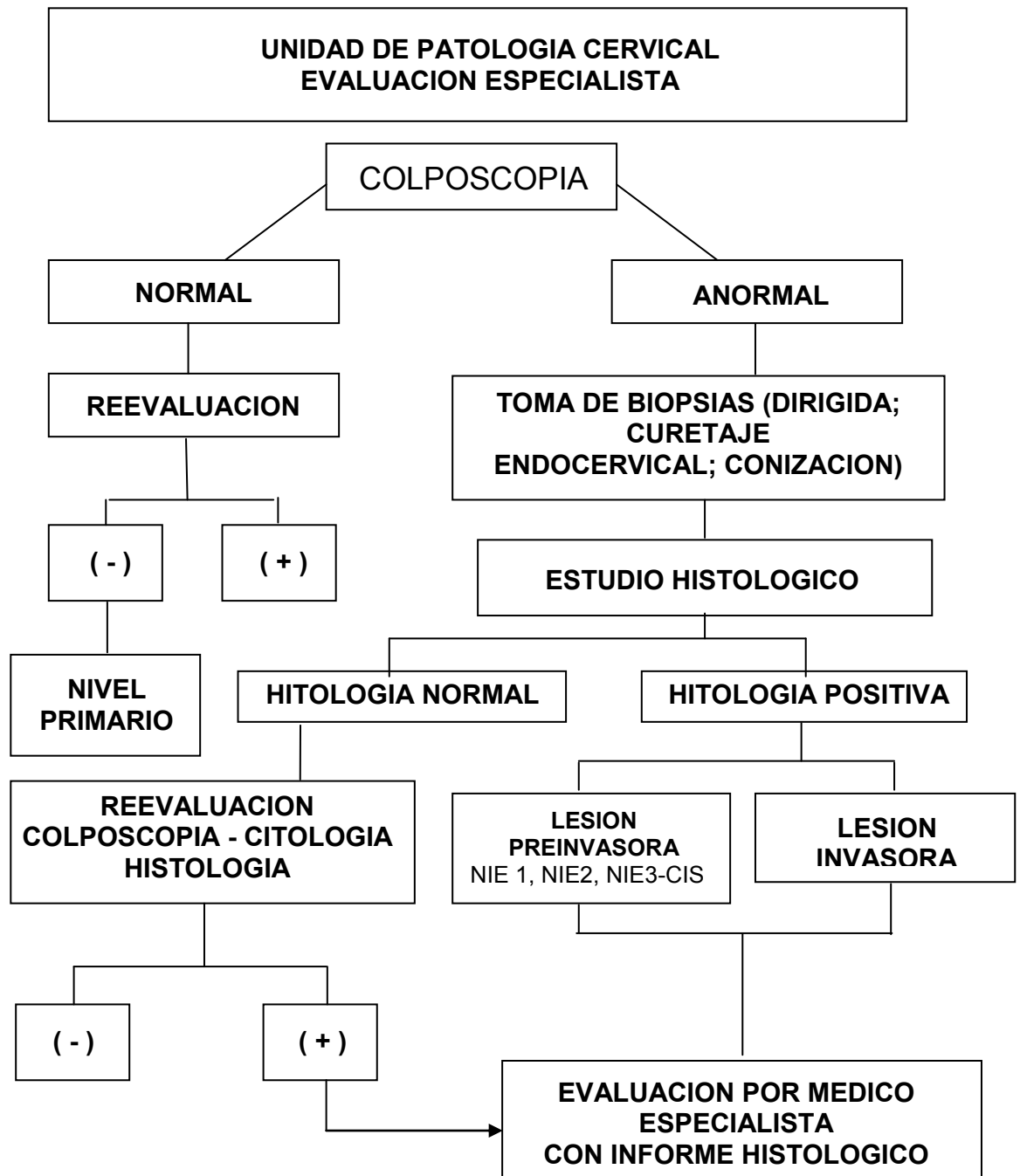
- _ Evaluación Clínica y Procedimientos Diagnósticos.
- _ Tratamientos Ambulatorios de Lesiones Preinvasoras.
- _ Seguimiento de Casos.

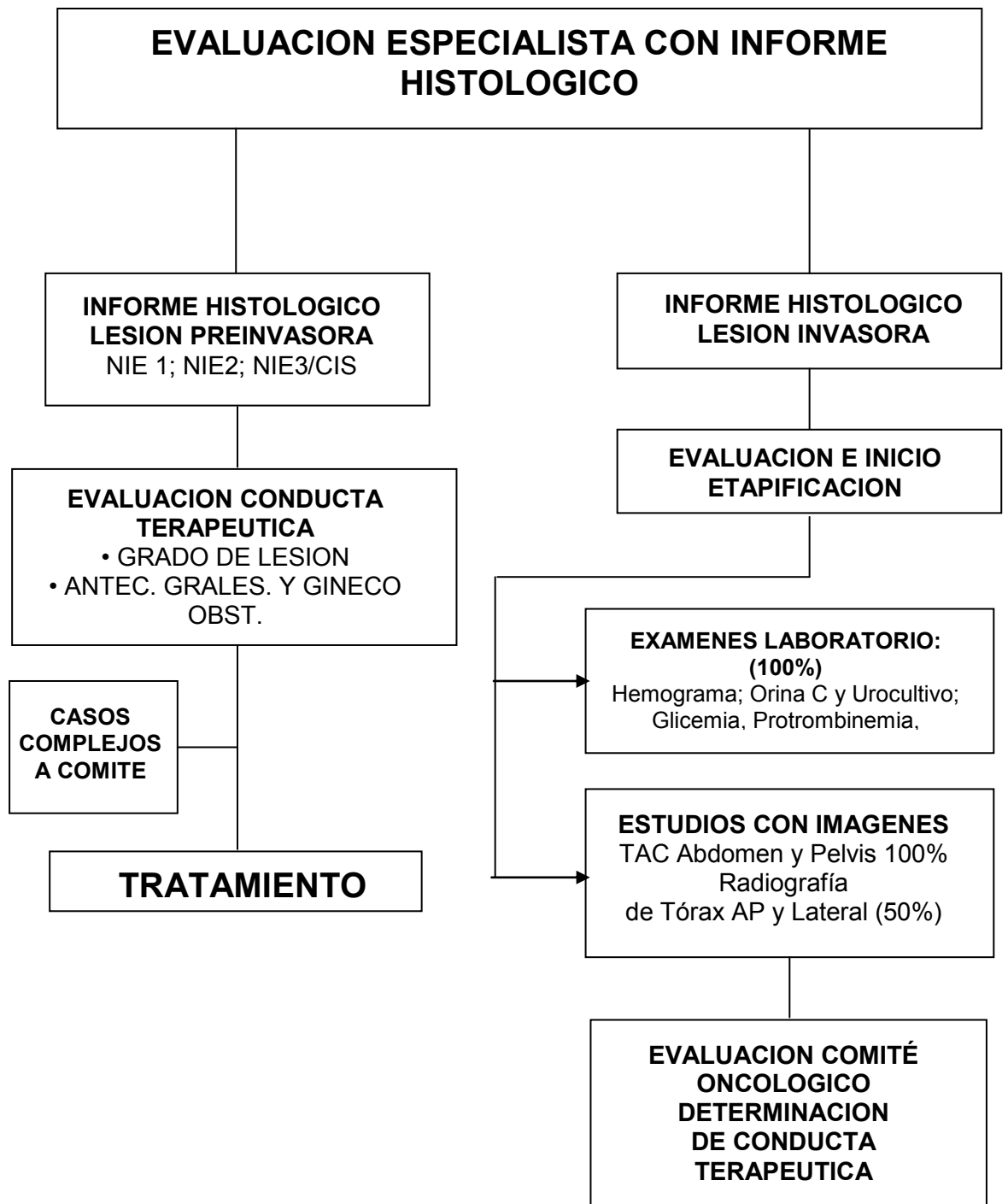
La evaluación y procedimientos de confirmación diagnostican, tratamientos ambulatorios y seguimiento de los casos tratados, se realizan en la Unidad de Patología Cervical (UPC). Esta Unidad debe estar adscrita a un Servicio de Ginecología y debe contar con los recursos necesarios tanto humanos, de infraestructura como de sistema de registros; la atención debe ser realizada por medico ginecólogo colposcopista experimentado y adscrito a un sistema de capacitación continua.

* Criterio de Confirmación Diagnóstica:

Es el informe **histológico positivo para Cáncer Cervical, o lesión intraepitelial**, emitido por el Servicio de Anatomía Patológica, quien realiza el control de calidad interno del Laboratorio de Citología (Revisión de citologías positivas por Citopatólogo y la Correlación citohistológica)

ALGORITMO DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA





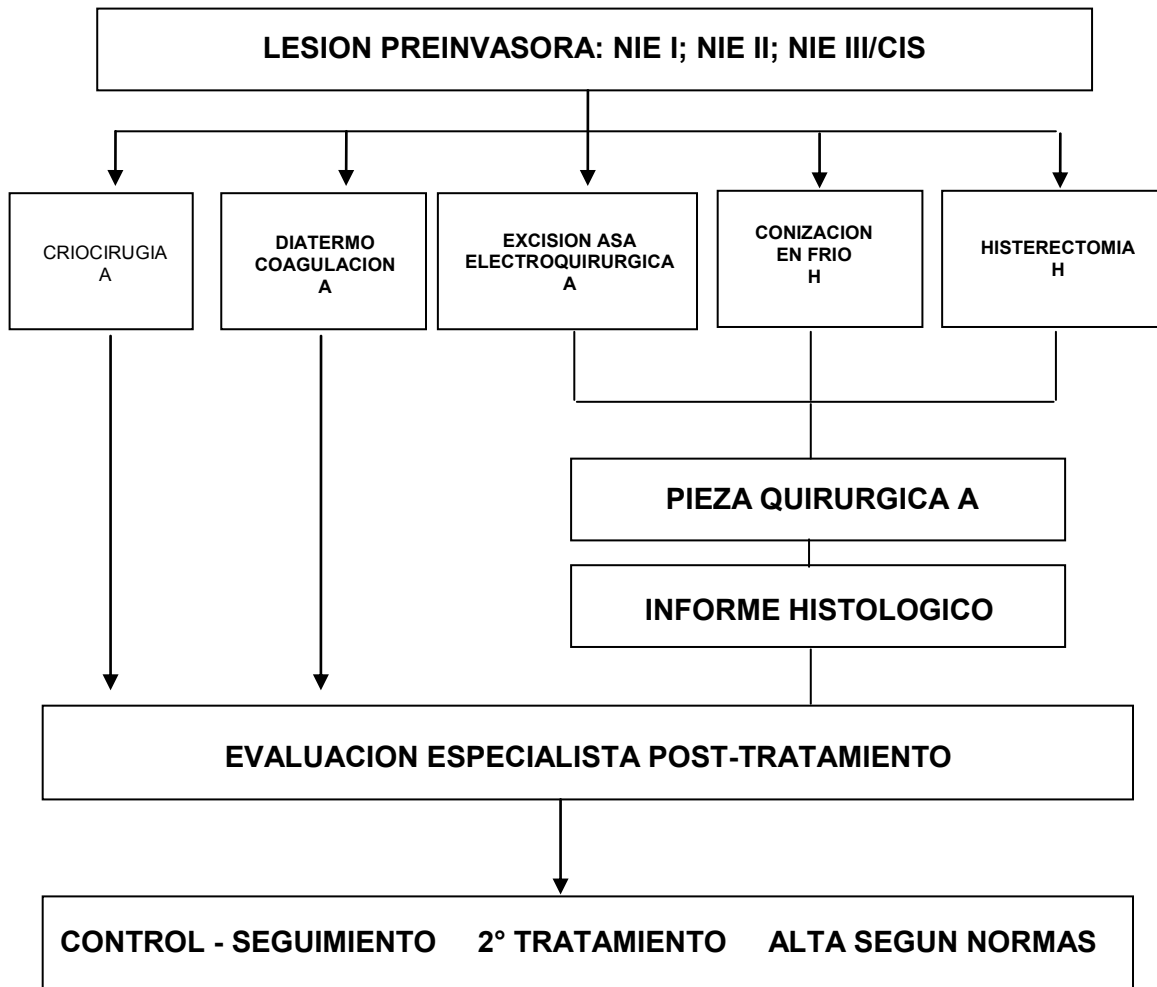
8.1.3. TRATAMIENTO DE CASOS CONFIRMADOS

Los componentes básicos en el Nivel Terciario de Atención son los Servicios de: Ginecología Oncológica, Servicio de Imagenología, Servicio Pabellones, Hemato-oncología y los Centros de Radioterapia.

El estadio clínico y el manejo terapéutico del Cáncer Invasor, deben ser determinados en un Comité Oncológico (equipo multidisciplinario); las conductas especiales en el tratamiento de algunas lesiones preinvasoras, por factores asociados (conservación de fertilidad, primiparidad, nuliparidad), también deben ser determinadas en reunión de comité.

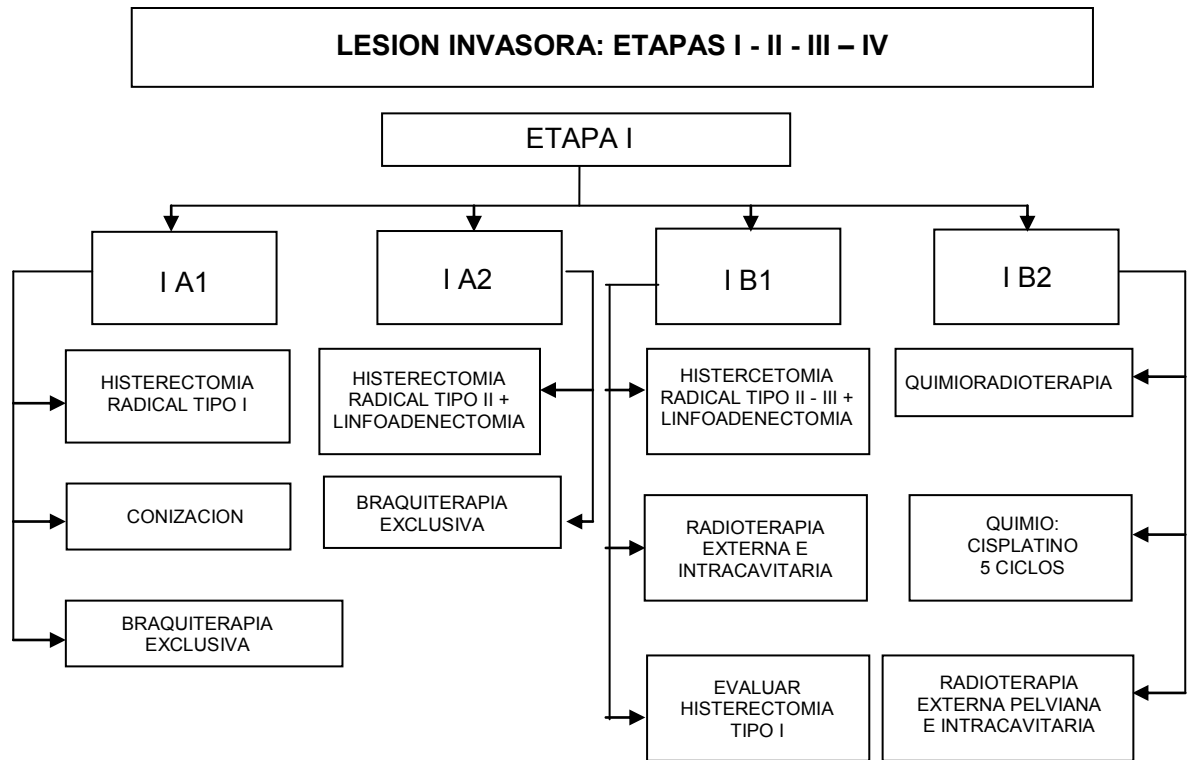
Una vez establecido el diagnóstico histológico y la etapificación, la paciente debe ser referida para su resolución terapéutica de acuerdo a la red de derivación disponible.

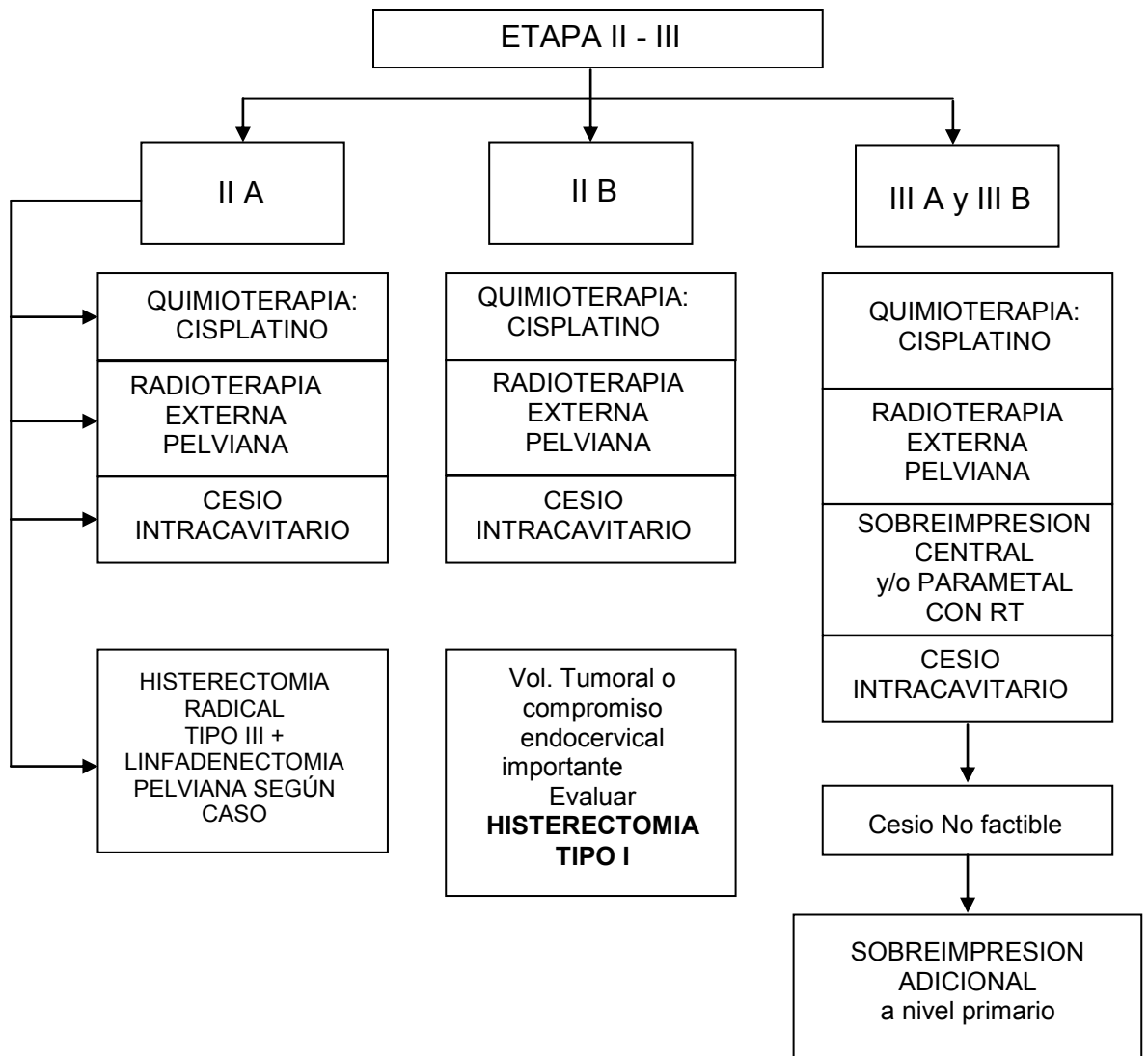
ALGORITMOS TERAPEUTICOS (1)

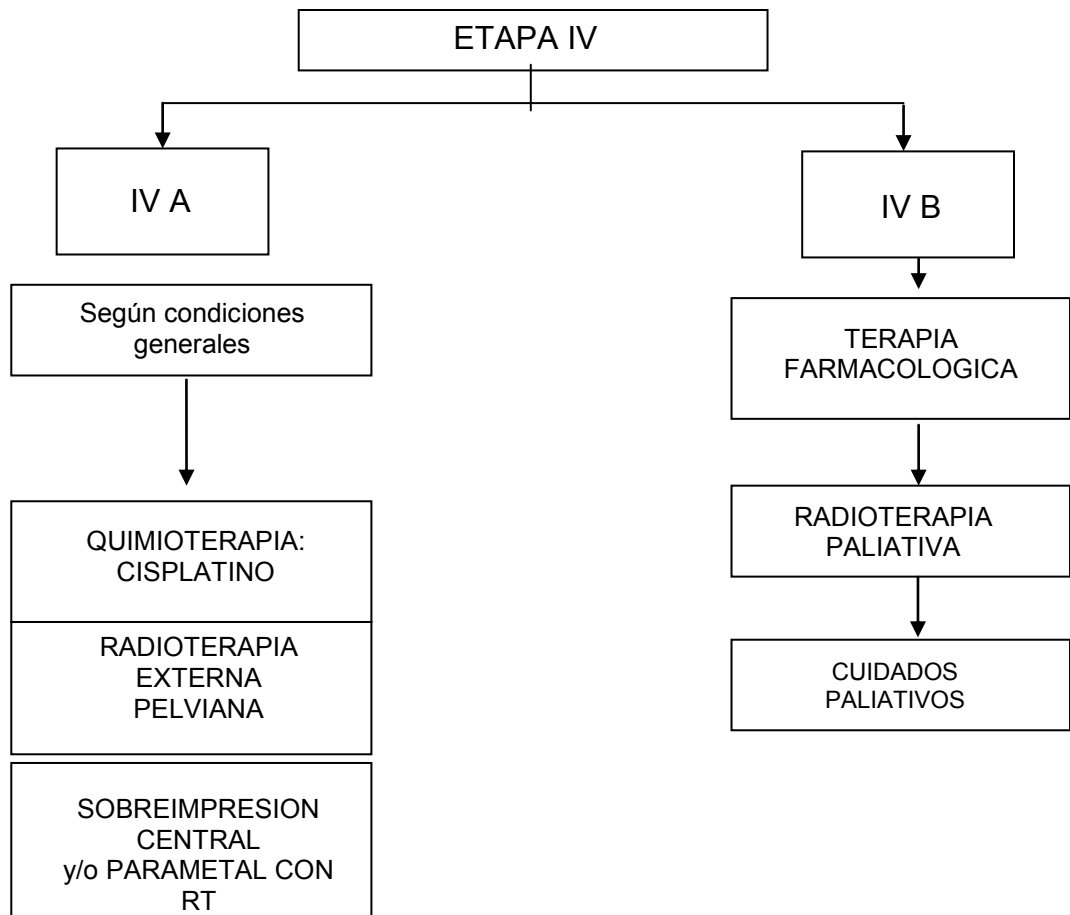


A: AMBULATORIO
H: HOSPITALIZACION

ALGORITMOS TERAPEUTICOS (2)

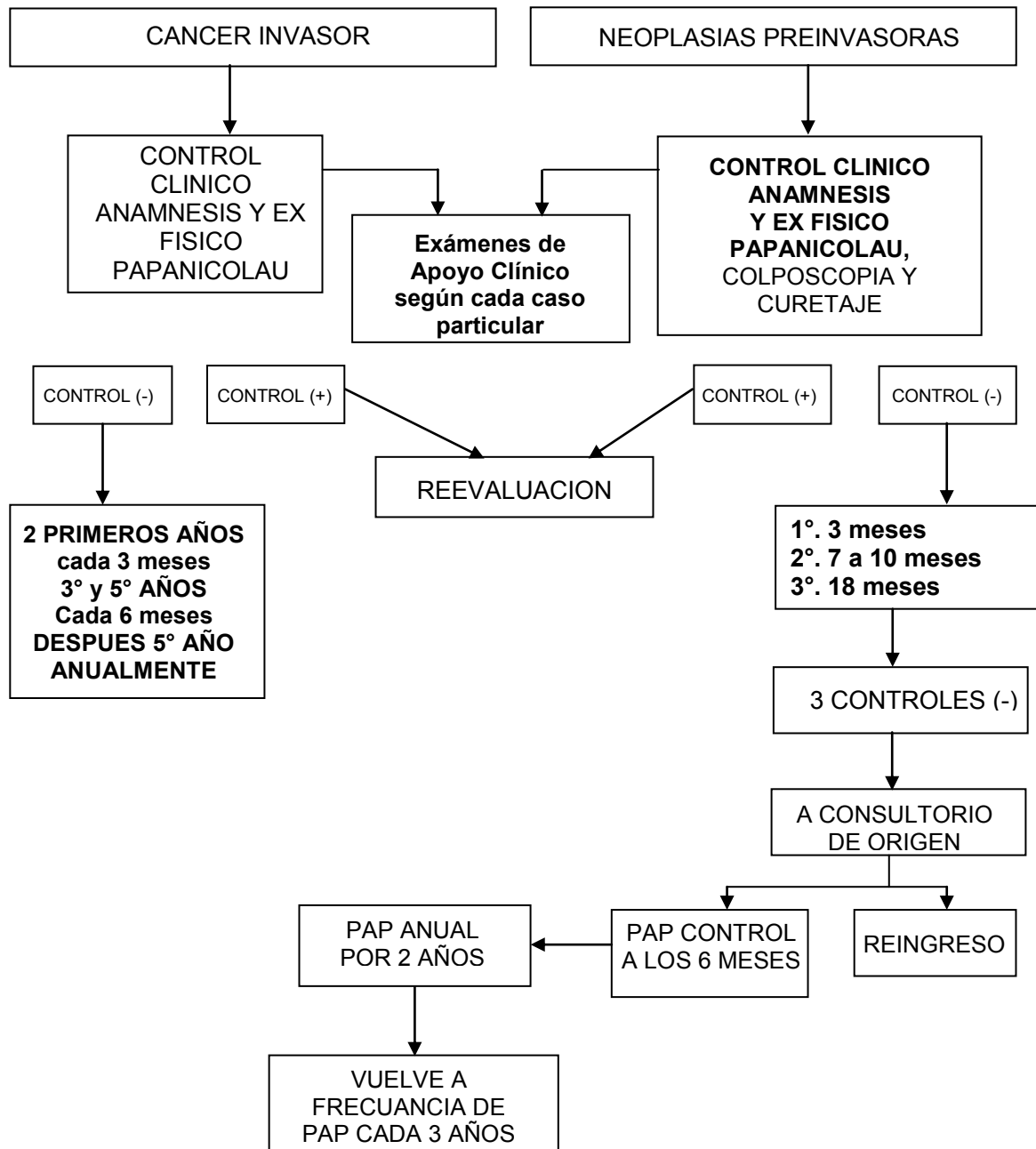






8.1.4 SEGUIMIENTO

ALGORITMO DE SEGUIMIENTO



IX. PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICAL

La actual es una etapa histórica en relación con el control del cáncer cervical, toda vez que existe un nuevo paradigma para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad, en un periodo de 20 años se estableció la relación causal entre el cáncer cervical y una infección persistente por una enfermedad de transmisión sexual, el virus del papiloma humano (VPH), hoy día se conoce de forma amplia la evolución natural de la infección por VPH y el cáncer cervical; gracias a ello se han ideado pruebas de detección de DNA del VPH de alto riesgo para mejorar la eficiencia, precisión y efectividad de reconocimiento oportuno de cáncer como medida de prevención secundaria y muchos países desarrollados la utilizan ahora en programas poblacionales de detección primaria de lesiones precursoras de cáncer.

Diversas evidencias han establecido en forma indirecta que el uso poblacional de la prueba de citología cervical, llamada también *Papanicolaou*, ha reducido en grado considerable la incidencia y mortalidad por cáncer cervical, pero sólo en países ricos; en áreas geográficas como México, el programa poblacional basado en citología es muy costoso y complejo porque es necesario que las mujeres con anomalías identificadas realicen al menos tres visitas a los servicios de atención médica.

Una de las consultas es para la detección, que corresponde al tamizaje de la zona de transformación con citología cervical; la segunda se lleva a cabo en presencia de anomalías, por lo cual las pacientes se refieren al servicio de colposcopia para complementación diagnóstica y eventual biopsia, en las mujeres con biopsia positiva se instituye el tratamiento correspondiente de lesiones precancerosas; esto último representa la tercera visita.

En México se ha documentado que existen centros de colposcopia que practican en forma innecesaria hasta 10 estudios de citología cervical posterior a un tratamiento; sin duda, esto incrementa los costos; por esta razón existen principios básicos que justifican la adopción de decisiones.

Asimismo, de manera paradójica, los programas poblacionales de cáncer cervical basados en citología son costosos e ineficientes en áreas con recursos limitados; en consecuencia, es necesario poner en práctica nuevas opciones de prevención que hoy día se encuentran disponibles para reducir el enorme costo de las tres visitas repetidas; entre estas nuevas alternativas se incluyen la prevención primaria y las vacunas profilácticas contra VPH; asimismo, en cuanto a la prevención secundaria, existe la posibilidad de aplicar la prueba de VPH como un adyuvante a la citología cervical en el ámbito poblacional para identificar con mayor certeza a las mujeres con anomalías en sus células cervicales.

En este entorno, nuevas tecnologías han modificado los métodos de tamizaje a nivel poblacional, por lo que la prevención secundaria de cáncer debe modernizarse en el futuro inmediato; el incremento de la prueba de detección de VPH y la inmediata introducción de las vacunas contra dicha infección cambiarán la manera de usar la citología cervical; es posible que se dé prioridad a la detección de VPH como método de tamizaje.

Los investigadores han comenzado a centrar sus estudios en el posible papel de los hombres expuestos a infectarse con el VPH de alto riesgo a través del contacto frecuente con prostitutas y que, a su vez, podrían transmitir el virus a sus esposas (Thomas DB *et al*, 2001).

Otras sugerencias, en cuanto a las estrategias de prevención primaria del cáncer cervical se basan en estudio de caso-control sobre factores de riesgo asociados; entre éstas estrategias se incluyen desincentivar al consumo de cigarrillos y fomentar una dieta alta en vitamina C (Grimes *et al*, 1995); como parte de las estrategias de prevención primaria la Organización de la Salud (OMS) y los Institutos Nacionales de Salud recomiendan fomentar la educación sexual y las actividades que ayuden a producir un cambio en las conductas sexuales (Grimes DA, 1997; Runowicz CD *et al*, 1999; Shepherd J *et al*, 2000).

X. DISCUSIONES

En términos de salud pública, uno de los mas importantes descubrimientos de los últimos 20 años ha sido el reconocimiento de que el cáncer cervical es consecuencia de una infección persistente con el VPH; este hallazgo se iguala en importancia con el descubrimiento de la asociación causal entre el virus de la Hepatitis C y cáncer de hígado.

El importante cuerpo de conocimientos alrededor del tema que incluyen desde estudios de prevalencia, de casos y controles e investigaciones sobre la historia natural (estudios de seguimiento), dejan claro que la infección con el VPH precede el desarrollo del cáncer cervical y confirman que la transmisión sexual es la vía de adquisición del VPH.

En México, el cáncer cervical representa la primera causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres y tiene una de las tasas de incidencia mas altas del continente americano (Lazcano *et al*, 1999), la infección con el VPH es una de las infecciones de transmisión sexual mas frecuentes en el mundo, en México al igual que en muchos países, el VPH 16 es detectado en alrededor de la mitad de las neoplasias cervicales y el cáncer cervical.

La distribución por edad de la infección por el VPH debe ser estudiada en el contexto de los cambios de los patrones culturales y en especial de lo relacionado con los cambios en las conductas sexuales y reproductivas de esta población; las mujeres jóvenes en la actualidad tienen mayor acceso a la educación y al trabajo y tienden en su mayoría a iniciar vida sexual y tener hijos de manera mas tardía que las de mayor edad.

El que solo una pequeña porción de mujeres con infección de VPH eventualmente progresen hacia neoplasia cervical indica que existen posibles cofactores que contribuyen aumentar el riesgo de malignidad.

Una vez establecido que el factor etiológico central del cáncer cervical es el VPH se hace necesario indagar el papel que juegan dichos cofactores (Castellsague *et al*, 2002 b).

Variables tales como la educación, ocupación o ingreso han sido tradicionalmente utilizados en salud pública en la identificación de grupos de alto riesgo para ciertas patologías; diversas evidencias prueban que el cáncer cervical podría considerarse una enfermedad de la pobreza, así, las tasas de mortalidad por esta patología son mas altas en las poblaciones de bajo nivel socioeconómico y tasas de incidencia altas por cáncer cervical son frecuentes en mujeres que viven en países pobres.

Diversos estudios epidemiológicos realizados en las ultimas tres décadas concuerdan con el hecho de que el VPH es sexualmente transmisible y que el riesgo de cáncer cervical esta fuertemente influenciado por factores relacionados con la conducta sexual como el numero de parejas sexuales, edad de inicio de vida sexual activa y conducta sexual de la pareja; sin embargo, una vez establecida la relación causal entre el VPH y cáncer cervical, dichos factores se convierten en sustitutos para medir la exposición al factor de riesgo; por lo que, teniendo en cuenta el rol central del VPH, entre mujeres VPH positivas el incremento en el numero de parejas sexuales no aumenta el riesgo de cáncer cervical (Eluf Neto *et al*, 1994; Schiffman *et al*, 1993; Kjaer *et al*, 1996; Muñoz *et al*, 1993; Kjellberg *et al*, 1999).

La multiparidad ha sido consistentemente reportada en las últimas décadas como asociada a cáncer cervical, sin embargo, no fue sino hasta que se estableció que el VPH es el factor etiológico principal del cáncer cervical cuando se le considero como un cofactor que modula la acción del VPH.

Por otro lado la evidencia de que fumar incrementa el riesgo de presentar cáncer cervical se ha ido acumulando a los largo de los últimos 25 años; no esta claro el papel que puede jugar el tabaco en la etiología del cáncer.

La posible explicación de dicha asociación esta relacionada con el hecho de que los cigarrillos contienen cancerigenos organodependientes y sus metabolitos han sido detectados en la mucosa cervical de las mujeres fumadoras, aunque estudios realizados muestran resultados contradictorios, algunos de ellos no han encontrado un efecto independiente para el habito de fumar (Eluf Neto *et al*, 1994; Schiffman *et al*, 1987; Muñoz *et al*, 1992).

Ahora bien ya conociendo los diversos factores que intervienen en el desarrollo del cáncer cervical se ha demostrado que el factor que es coadyuvante para la aparición de este cáncer es el VPH, aunque también es sabido que una atención temprana y una buena campaña de prevención, y ahora en la actualidad con la vacuna que incluya a siete de los mas frecuentes tipos de VPH podría prevenir 87% de los caos entre las mujeres vacunadas.

XI. CONCLUSIONES

El cáncer cervical constituye un problema de salud pública en el ámbito mundial especialmente en los países en desarrollo, como es el caso de México.

El cáncer cervical es el tipo más común de neoplasias entre las mujeres de México; se estima que cada año se presentan mas de 35,000 nuevos casos, con una tasa de incidencia estimada de 44.4 por cada 100,000 mujeres.

En relación con la mortalidad general, en México, los tumores malignos ocupan el 2° lugar como causa de muerte y dentro de estos el cáncer cervical ocupa el primer lugar como causa de defunción por neoplasias malignas en mujeres.

En la mayoría de los casos las lesiones intraepiteliales escamosas ocurren al menos un década antes que el cáncer invasor.

Las mujeres que presentan lesiones intraepiteliales escamosas desarrollan cáncer invasor más frecuentemente que quienes no.

A través de biología molecular, cultivo de tejidos, microscopia electrónica se ha comprobado la similitud entre el epitelio con displasia y el invasor.

Estudios epidemiológicos muestran que, tanto las lesiones precursoras como el cáncer invasor comparten idénticos factores de riesgo.

La infección con el virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual mas frecuentes en el mundo, en México al igual que en otros muchos países el VPH 16 es detectado en alrededor de la mitad de las neoplasias cervicales y el cáncer invasor.

La prevalencia de los VPH 16y 18 puede concluir que la infección por estos tipos de virus juega un papel central en la etiología del cáncer cervical en México, que juntos representan alrededor del 80% de la prevalencia por tipos del VPH con las consecuentes implicaciones en la elaboración de vacunas contra el virus.

La búsqueda y tipificación de los VPH no responde a un mero interés académico, sino que resulta de gran importancia para distinguir los casos con mayor riesgo para desarrollar cáncer cervical, dada la fuerte asociación de algunos tipos específicos de VPH y sus variantes con los tumores malignos del cervix; en México, esto resulta especialmente relevante ya que el cáncer cervical es una patología con una alta incidencia y la primera causa de muerte por tumores malignos en las mujeres.

Cofactores tales como la multiparidad, el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales y las infecciones con más de un tipo de VPH están asociados con la presencia de cáncer en las mujeres de México.

En países como México, una zona endémica para la infección por el VPH, es necesario realizar estudios para evaluar los factores relacionados con la presencia de infección por este virus, las infecciones con múltiples tipos del VPH así como de variantes de los mismos, que potencialmente podrían ser prevenidos por vacunas.

Las prioridades en la investigación alrededor del VPH deberán estar centradas en; a) refinamiento de los métodos diagnósticos; b) definición precisa de la incidencia de la infección por el VPH en la población; c) continuar con la investigación de los riesgos asociados con ciertos tipos de VPH en la progresión de lesiones premalignas a cáncer invasor; d) identificación de factores coexistentes que influirán en la transmisión del VPH y en su rol carcinogénico.

e) avances en el tratamiento de la infección por el VPH y en el desarrollo de vacunas, tanto profilácticas como terapéuticas; y f) así como sobre investigaciones alrededor de la eficacia y costo efectividad de los métodos de detección molecular del VPH y su uso en el tamizaje a escala poblacional.

XII. BIBLIOGRAFIA

- ACCP (Alliance for Cervical Cancer Prevention). 2000. Prevención del cáncer cervical en las comunidades de escasos recursos. Outlook. 18(1):1-8
- Ahdieh, L.; A. Muñoz, D. Vlahov, C.L. Trimble, L.A. Timpson and K. Shah. 2000. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus.seropositive and seronegative women. J. Am. Epidemiol. 151(12):1148-57.
- Altekruse, S.F.; J.V. Lacey, L.A. Brinton, P.E. Gravitt, S.G. Silverberg, W.A. Barnes, M.D. Greenberg, O.C. Hadjimichael, L. McGowan, R. Mortel, P.E. Schwartz and A. Hildesheim. 2003. Comparison of human papillomavirus genotypes,sexual and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamos cell carcinoma: Northeastern United States. J. Am. Obstet. Gynecol. 188(3):657-663
- Amérigo, J. 1987.Conceptos generales sobre la nomenclatura y clasificación de los tumores. En: Manual de Oncología Básica. Madrid;
- Anttila, T.; P. Saikku, P. Koskela, A. Bloigu, J. Dillenr, I. Ikaheimo, E. Jellum, M. Lehtinen, P. Lenner, T. Hakulinen, A. Narvanen, E. Pukkala, S. Thoresen, L. Youngman and J. Pavoneen. 2001. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. JAMA. 285(1).47-51.
- Azocar, J.; S.M. Abad, H. Acosta, R. Hernández, M. Gallegos, E. Pifano, R. Blanch and A. Kramar. 1990. Prevalence of cervical dysplasia and HPV infection according to sexual behavior. J. Int. Cancer. 45(4):622-665.
- Benda, JA. 1994. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications.Semin Oncol. 21(1):3-11.
- Benedet, J.L.; F. Odicino, P. Maisonneuve, U. Beller, W.T. Creasman, A.P. Heintz, H.Y. Ngan, M. Sideri and S. Pecorelli. 2001. Carcinoma of the cervix uteri. J. Epidemiol. Biostat. 6(1):7-43.
- Beral, V.; C. Hermon, N. Muñoz and S.S. Devesa. 1994. Cervical cancer. Cancer Surv.19(20):265-285.

- Biswas, L.N.; B. Manna, P.K. Maiti and S. Sengupta. 1997. Sexual risk factors for cervical cancer among rural Indian women: a case-control study. *J. Int. Epidemiol.* 26(3):491-495.
- Bjorge, T.; S.O. Thoresen and G.B. Skare. 1993. Incidence, survival and mortality in cervical in Norway, 1956-1990. *J. Eur. Cancer.* 29:2291-2299.
- Bosch, F.X.; M.M. Manos, N. Muñoz, M. Sherman, A.M. Jansen, J. Peto, M.H. Schiffman, V. Moreno, R. Kurman and K.V. Shah. 1995. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J. Nat. Cancer Inst.* 87(11):796-802.
- Bosch, F.X.; N. Muñoz, S. De Sanjosé, I. Izarzugaza, M. Gili, P. Viladiu, M. Tormo, J. Moreno, P. Ascunce, N. Gonzalez, L.C. Tafur, J.M. Guerrero, E. Aristizabal and N. Santamaria. 1992. Risk Factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *J. Int. Cancer.* 52: 750-758.
- Bosch, F.X.; N. Muñoz, S. De Sanjosé, E. Guerrero, A.M. Ghaffari, J. Kaldor, X. Castellsagué and K.V. Shah. 1994. Importance of human papillomavirus endemicity in the incidence of cervical cancer an extension of the hypothesis on sexual behavior. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 3:375-379.
- Bosch, X.; Muñoz N and de Sanjosé S. 1997. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. *Biomed. Pharmacother.* 51(6-7):268-275.
- Bosch, F.X.; A. Lorincz, N. Muñoz, C.J. Meijer and K.V. Shah. 2002. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 55(4):244-265.
- Boshart, M.; L. Gissmann, H. Ikenberg, A. Kleinheinz, W. Scheurlen and H. Zur Hausen. 1984. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO.* 3(5):1151-1157.
- Boyes, D.A.; T.M. Nichols, A.M. Millner and A.J. Worth. 1977. Recent results from the British Columbia screening program for cervical cancer. *J. Am. Obstet. Gynecol.* 128(6).692-693.

- Brinton, L.A.; W.C. Reeves, M.M. Brenes, R. Herrero, R.C. Britton, E. Gaitan, F. Tenorio, M. García and W.E. Rawls. 1990. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *J. Int. Epidemiol.* 19(1):4-11.
- Brinton, L.A. 1991. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception.* 43(6):581-95.
- Brinton. L.A. 1992. Epidemiology of cervical cancer-overview. *IARC Sci. Publ.* 119:3-23.
- Brisson. J.; I. Bairati, C. Morin, M. Fortier, C. Bouchard, A. Christen, P. Bernanrd, M. Roy and A. Meisels. 1996. Determinants of persistent detection of human papillomavirus DNA in the uterine cervix. *J. Infect. Dis.* 173(4):794-799.
- Bristow, R.E and F.J. Montz. 2000. Workup of the abnormal Pap test. *Clin Comerstone.* 3(1):12-24.
- Broso, P.R. and G. Beffeti. 1993. [George Nicholas Papanicolaou]. *Minerva Ginecol.* 45(10):511-516.
- Buckley, J.D.; R.W. Harris, R. Doll, M.P. Vessey and P.T. Williams. 1981. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet.* 2(8254):1010-1115.
- Burk. R.; G. Ho, L. Beardsley, M. Lempa, M. Paters and R. Bierman. 1996. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factor for human papillomavirus infection in young women. *J. Infect. Dis.* 174:678-689(a).
- Burk, R.D. 1999. Pernicious Papillomavirus infection. *J. N. Engl. Med.* 341:1687-1688.
- Castellsague, X.; F.X. Bosch and N. Muñoz. 2002. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 89(2):191-199(b).
- Chaouki, N.; F.X. Bosch, N. Muñoz, C.J.M. Meijer, A. El Ghazi, J. Deacon, X. Castellsagué and J.M.M. Walboomers. 1998. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *J. Int Cáncer.* 75:546.554.
- Chichareon, S.; R. Herrero, N. Muñoz, F.X. Bosch, M.W. Jacobs, J. Deacon, M. Santamaria, V. Chongsuvivatwong, C.J. Meijer and J.M. Walboomers. 1998. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 90(1):50-57.

- Coker, A.L.; S.M. Bond, A. Williams, T. Gerasimova and L. Pirisi. 2002. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev.* 26(2):121-128.
- Coker, A.L.; M.F. McCann, B.S. Hulka and L.A. Walton. 1992. Oral contraceptive use and cervical intraepithelial neoplasia. *J. Clin. Epidemiol.* 45(10):1111-1118.
- Critchlow, C.W. and N.B. Kiviat. 1999. Old and new issues in cervical cancer control. *J. Natl. Cancer Inst.* 91(3):200-201.
- Cullen, A.; R. Reid, M. Campion and A.T. Loincz. 1991. Analysis of the physical state of different HPV DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *J. Virol.* 65:606-612.
- Cuzick, J.; E. Beverley, L. Ho, G. Terry, H. Sapper, I Mielzynska, A. Lorincz, K. Chan, T. Krausz and P. Soutter. 1999. HPV testing in primary screening of older women. *J. Br. Cancer.* 81(3):554-558(b).
- Davies, P.; J. Komegay and T. Iftner. 2001. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 15(5):677-700.
- De Sanjose, S.; F.X. Bosch, N. Muñoz and K. Shah. 1997. Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *IARC Sci. Publ.* 138:309-317.
- De Sanjose, S. and J. Palefsky. 2002. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res.* 89(2):201-11.
- Dillner, J.; I. Kallings, C. Bihmer, B. Sikstrom, P. Koskela, M. Lehtinen, J.T. Schiller, M. Sapp and P.A. Mardh. 1996. Seropositivities to human papillomavirus types 16, 18, or 33 capsids and to *Chlamydia trachomatis* are markers of sexual behavior. *J. Infect. Dis.* 173(6):1394-1398.
- DiPaolo, J.A.; C.D. Woodworth, N.C. Popescu, V. Notario and J. Doniger. 1989. Induction of human cervical squamous cell carcinoma by sequential transfection with human papillomavirus 16 DNA and viral Harvey ras. *Oncogene.* 4(4):395-399.
- Drescher, C.W.; M.P. Hopkins and J.A. Roberts. 1989. Comparison of the pattern of metastatic spread of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 33(3):340-343.

- Durst, M.; L. Gissamann, I. Kenberg and H. Zur Hausen. 1983. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 80(12):3812-3815.
- Eide TJ, Cancer of the uterine cervix in Norway by histological type 1970-1984. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79,199-205.
- Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, Wright TC Jr. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*. 2000 Feb 23; 283(8):1031-7.
- Eluf-Neto, J.; M. Booth, N. Muñoz, F.X. Bosch, C.J. Meijer and J.M.M Walboomers. 1994. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *J. Br. Cancer*. 69:114-119.
- Eluf-Neto, J. and C.M. Nascimento. 2001. Cervical cancer in Latin America. *Semin. Oncol*. 28(2):188-197.
- Escandón, R.; M. Benitez and J. Navarrete. 1998. Epidemiología del Cáncer Cervicouterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública de México*. 34(6):607-614.
- Evander, M. and A. Gustafsson. 1995. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population based cohort study. *J. Infect. Dis. Oncologia. Barcelona: Salvat, Historia*. 171(4):1026-1030.
- Fagundes, H.; C.A. Perez, P.W. Grigsby and M.A. Lockett. 1992. Distant metastases alter irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *J. Int. Radiant. Oncol. Biol. Phys*. 24:197-204.
- Ferlay, J.; F. Bray, P. Pisani, D.M. Parkin. 2001. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer Cancer Base 5, Version 1.0. Lyon, IARC Press; No.5.
- FIGO. International Federation of Gynecology and Obstetrics. 1995. Staging announcement: FIGO staging of gynecologic cancer: cervical and vulva. *J. Int Gynecol. Cancer*. 5:319-323.
- Figueroa, J.P.; E. Ward, T.E. Luthi, S.H. Vermund, A.R. Brathwaite, R.D. Burk. 1995. Prevalence of human papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica. Association of younger age and increased sexual activity. *Sex Transm. Dis*. 22(2):114-118.

- Franco, E.L.; L. L. Villa, J.P. Sobrinho, J.M. Prado, M.C. Rousseau, M. Desy and T.E. Rohan. 1999. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect Dis.* 180(5):1415-1423.
- Gibson, L.; D.J. Spiegelhalter, C. Camilleri-ferrante and N.E. Day. 1997. Trends in invasive cervical cancer incidence in East Anglia from 1971 to 1993. *J. Med. Scr.* 4:44-48.
- Giménez, J.A.; P.S. Moncasi, J.A. Torres, C. Horndler and E.U. Marcilla. 2002. Evaluación de dispositivos automatizados para diagnóstico citológico en la prevención del cáncer de cervix. *Rev. Esp. Patol.* 35(3).
- Goldsborough, M.D.; P. McAllister, R. Reid, G. Temple and A.T. Lorincz. 1992. A comparison study of human papillomavirus prevalence by the polymerase chain reaction in low risk for cervical cancer. *Mol. Cell Probes.* 6:451-457.
- González, M.J. and B.J. González. 2003. *Ginecología*. 8ª Edición MASSON, S.A. 411-463.
- Gorey, K.M.; E.J. Holowaty and G. Fehringer. 1997. An international comparison of cancer survival: Toronto, Ontario and Detroit, Michigan, metropolitan areas. *J. Am. Public Health.* 87:1156-63.
- Gravitt, P.E.; C.L. Peyton, R.J. Apple and C.M. Wheeler. 1998. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J. Clin. Microbiol.* 36(10):3020-3027.
- Greenberg, E.R.; M. Vessey, K. McPherson and D. Yeates. 1985. Cigarette smoking and cancer of the uterine cervix. *J. Br Cancer.* 51(1):139-41.
- Grce, M.; K. Husnjak, L. Magdic, M. Ilijas, M. Zlacki, D. Lepusic, J. Lukac, B. Hodek, V. Grizelj, A. Kurjak, Z. Kusic and K. Pavelic. 1997. Detection and typing of human papillomaviruses by polymerase chain reaction in cervical scrapes of Croatian women with abnormal cytology. *J. Eur. Epidemiol.* 13(6):645-651.
- Grimes, D.A. 1997. Emergency contraception-expanding opportunities for primary prevention. *J. N. Engl. Med.* 337(15):1078-1079.

- Gustafsson, L. and H.O. Adami. 1989. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique J. Br. Cancer 60(1):132-141.
- Gustafsson, L.; J. Ponten, M. Zack and H.O. Adami. 1997. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. Cancer Causes Control. 8(5):755-63.
- Hakama, M.; T. Luostarinen, G. Hallmans, E. Jellum, P. Koskela, M. Lehtinen, S. Thoresen, L. Youngman and T. Hakulinen. 2000. Joint effect of HPV16 with Chlamydia trachomatis and smoking on risk of cervical cancer: antagonism or misclassification (Nordic countries). Cancer Causes Control. 11(9):783-90.
- Haverkos, H.; M. Rohrer and W. Pickworth. 2000. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. Biomed Pharmacother. 54(1):54-59.
- Hernández, M.; E. Lascano, J. Berumen, A. Cruz, P. Alonso and G. González. 1997. Human papillomavirus 16-18 Infection and cervical cancer in México: A Case Control Study. Archives of Medical Research. 28(2):265-271.
- Herrero, R.; A. Hildesheim, C. Bratti, M.E. Sherman, M. Hutchinson, J. Morales, I. Balmaceda, M.D. Greenberg, M. Alfaro, R.D. Burk, S. Walcholder, M. Plummer and M. Schiffman. 2000. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J. Natl. Cancer Inst. 92(6):464-474.
- Holly, E.A.; N.L. Petrakis, N.F. Friend, D.L. Sarles, R.E. Lee and L.B.Flander. 1986. Mutagenic mucus in the cervix of smokers. J. Natl. Cancer Inst. 76(6):983-6
- Holly, E.A.; M.L. Ralston, T.M. Darragh, R.M. Greenblatt, N. Jay and J.M. Palefsky. 2001. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. J Natl Cancer Inst.;93(11):843-849.
- Holowaty, P.; A.B. Miller, T. Rohan and T. To. 1999. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J. Natl. Cancer Inst. 91(3):252-258.

- Ho, G.Y.; R. Bierman and L. Beardsley. 1998. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *J. N. Engl. Med.* 338(7):423-428(a).
- Ho, GY.; R.D. Burk, S. Klein, A.S. Kadish, C.J. Chang, P. Palan, J. Basu, R. Tachezy, R. Lewis and S. Rommey. 1995. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 87(18):1365-1371.
- Ho, G.Y.; A.S. Kadish, R.D. Burk, J. Basu, P.R. Palan, M. Mikhail and S.L. Rommey. 1998. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *J. Int. Cancer.* 78(3):281-285(b).
- IARC. 1995. Human papillomaviruses. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. IARC Sci. Publ.64:35-260.
- IARC. 1995. Monographs on the evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans, Vol. 64: Human Papillomaviruses. Lyon, France, IARC
- Irwin, K.L.; L. Rosero-Bixby, M.W. Oberle, N.C. Lee, A.S. Whatley, J.A. Fortney and M.G. Bonhomme. 1988. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association?. *JAMA.* 259(1):59-64.
- Jacobs, M.V.; A.M. de Roda Husman, A.J van den Brule, P.J. Snijders, C.J. Meijer and J.M. Walboomers. 1995. Group-specific differentiation between high-and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J. Clin. Microbiol.* 33(4):901-905.
- Jacobs, M.V.; J. M. Walboomers, P.J. Snijders, F.J. Voorhost, R.H. Verheijen, N. Fransen-Daalmeijer and C.J. Meijer. 2000. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk types. *J. Int. Cancer.* 87(2):221-227.
- Kenney, J.W. 1994. Comparison of risk factors, severity and treatment of women with genital HPV. *Cancer Nurs.* 17(4):308-317.

- Kern, G. 1968. Preinvasive Carcinoma of the Cervix. Theory and Practice. Translated by Ralph M Wynn. Springer-Verlag; Berlin Heidelberg New York. 1-2.
- Kessler, I.I. 1977. Venereal factors in human cervical cancer: evidence from marital clusters. *Cancer*. 39(4):1912-1919.
- Kjaer, S.K.; A.J.C. van den Brule, J.E. Bock, P.A. Poli, G. Enghoim, M.E. Sherman M, J.M.M. Walboomers and C.J.L.L. Meijer. 1996. Human papillomavirus-the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. *J. Int. Cancer*. 65:601-606.
- Kjaer, S.K.; A.J. van den Brule, J.E. Bock, P.A. Poll, G. Engholm, M.E. Sherman, J.M. Walboomers and C.J. Meijer. 1997. Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal Pap smear: are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 6(10):799-805.
- Kjellberg, L.; G. Hallmans, A.M. Ahren, R. Johansson, F. Bergman, G. Wadell, T. Angstrom and J. Dillner. 2000. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *J. Br Cancer*. 82(7):1332-1338.
- Kjellberg, L.; Z. Wang, F. Wilklund, K. Edlund, G. Wadell, T. Angostrom, P. Lenner, I. Sjöberg, G. Hallmans, K.L. Wallin, M. Sapp, J. Schiller, G. Wadell, C.G. Mählck and J. Dillenr. 1999. Sexual behavior and papillomavirus exposure in cervical intraepithelial neoplasia: a population based case-control study. *Journal of General Virology*. 80:391-398.
- Koprowska, I. 1985. Concurrent discoveries of the value of vaginal smears for diagnosis of uterine cancer. *Diagn Cytophatol*. 1(3): 245-248.
- Kotloff, K.L.; S.S. Wasserman, K. Russ, S. Shapiro, R. Daniel, W. Brown, A. Frost, S.O. Tabara and K. Shah. 1998. Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. *Sex. Transm. Dis.* 25(5):243-250.

- Koutsky, L. 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *J. Am. Med.* 102(5A):3-8.
- Lancaster, E.J.; L. Banach, T. Lekalakala and I. Mandiwana. 1999. Carcinoma of the uterine cervix: results of Ka-Ngwane screening programme and comparison between the results obtained from urban and other unscreened rural communities. *J. East Afr. Med.* 76(2):101-104.
- Lascano-Ponce, E.C.; S. Moss, A. Cruz-Valdez, P. Alonso de Ruiz, S. Casares-Queralt, C.J. Martínez-León and M. Hernández-Ávila. 1999. The factors that determine participation in cervical cancer screening in the state of Morelos. *Salud Publica Mex.* 41(4):278-285.
- Lazcano, P.; R. Herrero, N. Muñoz, A. Cruz, K. Shah, P. Alonso, P. Hernández, J. Salmerón and M. Hernández. 2001. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *J. Int. Cancer.* 91:412-420.
- Launay, O. and L. Guillevin. 2003. Epidemiology of HIV-associated malignancies. *Bull Cancer.* 90(5):387-392.
- Lewis, M.J. 2004. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el caribe. Organización Panamericana de la Salud (OPS).
- Ley, C.; H.M Bauer, A. Reingold, M.H. Schiffman, J.C. Chambers, J.C. Tashiro and M.M. Manos. 1991. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J. Natl. Cancer Inst.* 83(14):997-1003.
- Liaw, K.L.; A.W. Hsing, C.J. Chen, M.H. Schiffman, T.Y. Zhang, C.Y. Hseih, C.E. Greer, S.L. You, T.W. Huang and T.C. Wu. 1995. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a case-control study in Taiwan *J. Int. Cancer.* 62(5):565-571.
- Ljuca, D.; Z. Fatusic, H. Mujagic, F. Ljuca and N. Alispahic. 2000. Precarcinoma and early carcinomatous lesions in the uterine cervix and the use for oral contraceptives. *Med. Arh.* 54(2):71-73.
- Lobatón, T.A.; G. Rojo Herrera, A. Torres Rojo, G. Hurtado Estrada and E. Roman Bassaure. 2004. Cervical cancer. Current view of its epidemiology and risk factors. *Ginecol. Obstet. Mex.* 72:466-474.

- Lorincz, A.T.; P.E. Castle, M.E. Sherman, D.R. Scott, A.G. Glass, S. Wacholder, B.B. Rush, P.E. Gravitt, J.E. Schussler and M. Schiffman. 2002. Viral load fo human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet*. 360(9328):228-229.
- Lorincz, A.T.; R. Reid, A.B. Jenson, M.D. Greenberg, W. Lancaster and R.J. Kurman. 1992. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet. Gynecol*. 79:318-327.
- Lorincz, A.T.; G.F. Temple, R. Kurman, and W.D. Lancaster. 1987. Oncogenic Association of Specific Human papillomavirus Types with Cervical Neoplasia. *JNCI*. 79(4):671-677.
- Martínez, J. F.; J.M. Antó, P.L. Castellanos, M. Gili, P. Marset and V. Navarro. 1998. *Salud Pública Madrid*. McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U. 591-611.
- Matos, E.; D. Loria, G.M. Amestoy, L. Herrera, M.A. Prince, J. Moreno, C. Krunfly, A.J. van den Brule, C.J. Meijer, N. Muñoz and R. Herrero. 2003. Proyecto Concordia Collaborative Group. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia Argentina: a population-based study. *Sex Transm Dis*. 30(8):593-599.
- Mcltosh, N. 2000. *Human papillomavirus and cervical cancer*, Baltimore, JHPIEGO Corporation.
- Mohar, B.A.; M.M. Frías, B.L. Suchil, M.M. Mora and J. de la Garza. 1997. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública Mex*. 39(4):253-258.
- Moreno, V.; F.X. Bosch, N. Muñoz, C.J. Meijer, K.V. Shah, J.M. Walboomers, R. Herrero and S. Franceschi. 2002. Internacional Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 359(9312):1085-1092.

- Moscicki, A.B.; N. Hills, S. Shiboski, K. Powell, N. Jay, E. Hanson, S. Miller, L. Clayton, S. Farhat, J. Broering, T. Darragh and J. Palefsky. 2001. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 285(23):2995-3002.
- Muñoz, N.; S. Franceschi, C. Bosetti, V. Moreno, R. Herrero, J.S. Smith, K.V. Shah, C.J.L.M. Meijer, F.X. Bosch and the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicenter Cervical Cancer Study Group. 2002. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicenter case-control study. *The Lancet*. 359(9312):1093-1101.
- Moreno, V.; N. Muñoz, F.X. Bosch, S. De Sanjosé, L.C. González, L. Tafur, M. Gili, I. Izarzugaza, C. Navarro, A. Vergara, P. Viladiu and K. Shah. 1995. Risk factors for progression of cervical intraepithelial neoplasm grade III to invasive cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark Prev*. 4:459-467.
- Moscicki, A.B.; S. Shiboski and J. Broering. 1998. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J. Pediatr*. 132(2):277-284.
- Muñoz, N.; X. Bosch, S. de Sanjosé, L. Tafur, I. Izarzugaza, M. Gili, P. Viladiu, C. Navarro, C. Martos, N. Asuncion and K. Shah. 1992. The causal link between human papillomavirus and invasive cancer: a population-based case control study in Colombia and Spain. *J. Int. Cancer*. 52:743-749.
- Muñoz, N.; F.X. Bosch, S. de Sanjosé, A. Vergara, A. del Moral, M.T. Muñoz, L. Tafur, M. Gili, I. Izarzugaza and P. Viladiu. 1993. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2(5):423-431.
- Muñoz, N.; F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsague, K.V. Shah, P.J. Snijders and C.J. Meijer. 2003. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *J. N. Engl. Med*. 348(6):518-527.

- Myers, E.; D. McCrory, K. Nanda, L. Bastian and D. Matchar. 2000. Mathematical Model for the Natural History of human papillomavirus infection and Cervical Carcinogenesis. *J. Am Epidemiology*. 151(12):1158-1171.
- Neto, A.A. 1991. Epidemiological aspects of cervical cancer. *Rev Salud Pública*. 25(4).
- Ngelangel, C.; N. Muñoz, F.X. Bosch, G.M. Limson, M.R. Festin, J. Deacon, M.V. Jacobs, M. Santamaria, C.J. Meijer and J.M. Walboomers. 1998. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J. Natl. Cancer Inst*. 90(1):43-49.
- Nobbenhuis, M.A.; J.M. Walboomers, T.J. Helmerhorst, L. Rozendaal, A.J. Remmink, E.K. Risse, H.C. van der Linden, F.J. Voorhorst, P. Kenemans and C.J. Meijer. 1999. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 354(9172):20-25.
- Olsen, A.O.; J. Dillner, K. Gjoen, T. Sauer, I. Orstavik and P. Magnus. 1996. A population-based case-control study of human papillomavirus-types-16 seropositivity and incident high-grade dysplasia of the uterine cervix. *J. Int. Cancer*. 68(4):415-419.
- PAHO's. 1988-1995. SHA Technical Information System.
- Parazzini, F.; L. Chatenoud, C. La Vecchia, E. Negri, S. Franceschi and G. Bolis. 1998. Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women. *J. Br. Cancer*. 77(5):838-841.
- Park, T.W.; R.M. Richart, X.W. Sun and T.C. Wright. 1996. Association between human papillomavirus type and clonal status of cervical squamous intraepithelial lesions. *J. Natl. cancer Inst*. 88:355-358.
- Parkin, M.; E. Läärä and C.S. Muir. 1988. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *J. Int. Cancer*. 41:184-197.
- Parkin, M.; P. Pisani and J. Ferlay. 1993. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1990. *J. Int. Cancer*. 54:594-606.
- Parkin, M.; P. Pisani and J. Ferlay. 1999. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *J. Int. Cancer*. 80:827-841.

- Parkin, M.; J. Stjernsward and C.S. Muir. 1984. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers in 1980. Bull WHO. 62(2);163-182.
- Parkin, M.; S.L. Whelan and J. Ferlay. 1997. Cancer incidence en five continents. Lyon: IARC Scientific Publications, Vol. VIII, No. 143,.
- PATH. 2000. (Program for Appropriate technology in Health), programa para una tecnología apropiada en salud),. OUTLOK/Vol 18, No.1.
- Patnick, J. 1999. Screening that failed to work. In new developments in cervical cancer screening and prevention. Franco. E and Monsonego J (eds). Oxford 200-202.
- Pelea, C. L. 2001. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda). Rev Esp Patol. 36(1)2003.
- Pereira, R.; A. Renard, F. Boulbair, E. Touboul and J.P. Lefranc. 1998 Infiltrating carcinoma of the uterine cervix: epidemiology, prognostic factors, and therapeutic strategies. Bull Cancer. Nov; Suppl 2:25-36.
- Peters, R.K.; A. Chao, T.M. Mack, D. Thomas, L. Bernstein and B.E Henderson. 1986. Increased frequency of adenocarcinomas of the uterine cervix in young women in Los Angeles County. J. Natl. Cancer Inst.. 76:423-428.
- Peters, R.K.; D. Thomas, D.G. Hagan, T.M. Mack and B.E Henderson. 1986. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non-Latinas in Los Angeles Country. J. Natl. Cancer Inst. 77(5): 1063-1077.
- Pisani, P.; D.M. Parkin, F. Bray and J. Ferlay. 1999. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. J. Int Cancer. 83(6):870-873. J. Int Cancer. 83(1):18-29.
- Platz, C. E. and J.A Benda. 1995. Female genital tract cancer. Cancer. 75(1):270-94.
- Plummer, M.; R. Herrero, S. Francischi, C.J. Meijer, P. Snijders, F.X. Bosch, S. de Sanjose and N. Muñoz. 2003. IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. Cancer Causes Control. 14(9):805-814.

- Prokopczyk, B.; J.E. Cox, D. Hoffmann and S.E. Waggoner. 1997. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J. Natl. Cancer Inst.* 89(12):868-873.
- Quinn, M.; P. Babb, J. Jones and E. Allen. 1999. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ.* 318:904-908.
- Remmink, A.J.; J.M. Walboomers, T.J. Helmerhorst, F.J. Voorhorst, L. Rozendaal, E.K. Risse, C.J. Meijer and P. Kenemans. 1995. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *J. Int Cancer.* 61(3):306-311.
- RHO (Reproductive Health Outlook). 2002. Cancer cervical.
- Richart, R.M. and T.C. 1993. Wright. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 71(4):1413-1421.
- Riou, G.; M.G. Le, V. Le Doussal, M. Barrios and C. 1987. Haie. C-myc proto-oncogene expression and prognosis in early carcinoma of the uterine cervix. *Lancet.* 2:761-763.
- Robelo-Santos, S.H.; L. Zeferino, L. Villa, J. Sobrinho, R. Amaral and A. Magalhaes. 2003. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiania, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 98(2):181-184.
- Rogo, K.O.; J. Omany, J.N Onnyango, S.B. Ojwang and U. Stendahl. 1990. Carcinoma of the cervix in the African setting. *J. Int Gynaecol Obstet.* 33(3):249-255.
- Romney, S. L.; G.Y. Ho, P.R. Palan, J. Basu, A.S. Kadish, S. Klein, M. Mikhail, R.J Hagan, C.J. Chang and R.D. Burk. 1997. Effects of Beta-carotene and Other Factors on Outcome of Cervical Displasia and Human papillomavirus Infection. *Gynecol. Oncol.* 65(3):483-492.
- Roteli-Martins, C.M.; K. Panetta, V.A. Alves, S.A. Siqueira, K.J. Syrjanen and S.F. Derchain. 1998. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia(CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 77(6):678-682.

- Runowicz, C.D. and A.L. 1999. Fields. Screening for gynecologic malignancies: A continuing responsibility. *Surg Oncol Clin N Am.* 8(4):703-723, vii.
- Salmerón, C.J.; M.F. Franco, M.E. Salazar and P.E. Lazcano. 1997. Panorama Epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991-1995. *Salud Pública de México.* 39(4):266-273.
- Schiffman, M.H. 1994. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections. *Curr Top Microbiol Immunol*,186:55-81.
- Schiffman, M.H.; H.M. Bauer, R.N. Hoover, R.N., A.G. Glass, D.M. Cadell, B.B. Rush, D.R. Scout, M.E. Sheman, R.J. Kurgan and M.M. Manos. 1993. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 85:958-964.
- Schiffman, M.H.; N.J. Haley, J.S. Felton, A.W. Andrews, R.A. Kaslow, W.D. Lancaster, R.J. Kurman, L.A. Brinton, L.B. Lannom and D. Hoffmann. 1987. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res.* 47(14):3886-3888.
- Schiffman, M.H. and A. Schatzkin. 1994. Test reliability is critically important to molecular epidemiology: an example from studies of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Cancer Res.* 54(7):1944-1947.
- Schiffman, M.H. and L.A. Brinton. 1995. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer.* 76(10):1888-1901.
- Schiffman, M. and S.K. Kjaer. 2003. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 4(31):14-9.
- Secretaría de Salud. 2004. Dirección General de Información en Salud. Estadísticas de mortalidad en México: Muertes registradas en el año 2002. *Salud Pública Mex.* 46:169-185.
- Secretaría de Salud. 2001. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño, México.

- Serman, F. 2002. Cancer cervicouterino: Epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 67(4): 318-323.
- Serrano, RO.; C.J.U. Pérez, L.A.D. Martíne and Y.R.D. Romero. 2004. Factores de riesgo para cancer de cuello uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 55(2): 146-160.
- Shan, K. and P. Howley. 1996. Papillomaviruses. In: *Virology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 2077-2109.
- Shepherd, J.; R. Weston, G. Peersman and I.Z. Napuli. 2000. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (2): CD001035.
- Shingleton, H.M.; M.C. Bell, A. Fremgen, J.S. Chimel, A.H. Russell, W.B. Jones, D.P. Winchester and R.E. Clive. 1995. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer.* 76(10):1948-55.
- Sicard, A. 1996. Introduction of cervico-vaginal smears in France. *Bull Acad Natl Med.* 180(5): 1109-1113.
- Sigurdsson, K. 1999. Cervical cancer, Pap smear and HPV testing: an update of the role of organized Pap smear screening and HPV testing. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 78:467-477.
- Siritantikorn, S.; S. Laiwejpithaya, U. Siripanyaphinyo, P. Auewarakul, P. Yenchitsomanus, K. Thakernpol and C. Wasi. 1997. Detection and typing of human papillomavirus DNAs in normal cervix, intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Bangkok. *J. Southeast Asian Trop Med Public Health.* 28(4):707-710.
- Sosa, M.B. 2002. Colposcopia: Repasando la historia.
- Suárez, A.E.; V.E. Vázquez, R.M. Ramírez, F.H. Montoya, R. M. Covarrubias and C.J. Sánchez. 2003. Squamous intra-epithelial lesions in HIV seropositive females. Their frequency and association with cervical neoplasia risk factors. *Ginecol Obstet Mex.* 71:32-43.

- Tapia, R.; P. Kuri, C. Macias, J. De la Garza. A. Mohar, A. Meneses, L. Chávez, R. Fernández. 1996. Registro Histopatológico de neoplasias malignas en México. Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud. México. 37-42.
- Thomas, D.B.; R.M. Ray, T. Pardthaisong, S. Chutivongse, S. Koetsawang, S. Silpisornkosol, P. Virutamasen, W.M. Chistopherson, J.L. Melnick, O. Meirik, T.M. Farley and G. Riotton. 1996. Prostitution, condom use, and invasive squamous cel cervical cancer in Thailand. J. Am Epidemiol. 15; 143(8):779-786.
- Thomas, D.B.; R.M. Ray, J. Kuypers, N. Kiviat, A. Koetsawang, R.L. Ashley, Q. Qin and S. Koetsawang. 2001. Human papillomaviruses and Cervical Cancer in Bangkok.III. The Role of Husbands and Commercial Sex Workers. J. Am. Epidemiol. 153 740-748.
- Tonon, S.A.; M.A. Picconi, J.B. Zinovich, D.J. Liotta, P.D. Bos, J.A. Galuppo, L.V. Alonio, J.A. Ferreras and A.R. Teyssier. 1999. Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. Infect Dis Obstet Gynecol. 7(5):237-243.
- Torres, C.; Y. Tapia and J. Dorantes. 2002. Mortalidad por cáncer cervicouterino en México: 1979-1999. Perinatol Reprod. Hum. 16:35-34.
- Ursin, G.; M.C. Pike, S. Preston-Martin and R.K. Peters,. 1996. Sexual, reproductive, and other risk factors for adenocarcinomas of the cervix:results from a population-based case-control study. Cáncer Causes and Control. 7:391-401.
- VanRanst, M.; J.B. Kaplan and R.D. Burk. 1992. Phylogenetic classification of huma papillomaviruses: correlation with clinical manifestations. J. Gen Virol. 73(10):2653-2660.
- Viguer, J.M. and R.G. Moral. 1998. Laboratorio y atlas de citología. 1ª. Edición. McGraw-Hill. Interamericana de España. S.A.U. 78-81.
- Vilos, G. A. 1998. The history of the papanicolaou smear and odyssey oy George an Andromache Papanicolaou. Obstet Gynecol. 91(3): 479-483.

- Walboomers, L.M.; M.W. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer and K.V. Shah. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 189(1):12-19.
- Wang, P.D. and R.S. Lin. 1996. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Taiwan. *Gynecol Oncol.* 62(1):10-18.
- Wen, L.M.; C.S. Estcourt, J.M. Simpson and A. Mindel. 1999. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? *Sex Transm Infect.* 75(5):312-6.
- Wheeler, C.M.; C.E. Greer, T.M. Becker, W.C. Hunt, S.M. Anderson and M.M. Manos. 1996. Short-term fluctuations in the detection of cervical human papillomavirus DNA. *Obstet. Gynecol.* 88(2):261-268.
- Winkelstein, W. 1990. Smoking and cervical cancer-current status: a review. *J. Am Epidemiol.* 131:945-957.
- Woodman, C.B.; T. Rollason, J. Ellis, R. Tierney, S. Wilson and L. Young. 1996. Human papillomavirus infection and risk of progression of epithelial abnormalities of the cervix. *J. Br Cancer.* 73(4):553-556.
- Yepes, H.C. 2003. Papillomavirus in cervical carcinoma. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 54(2):45-48.
- Zenilman, J.M. 2001. Chlamydia and cervical cancer: a real association? *JAMA.* 285(1):81-83.
- Zhang, Z.F.; S. Graham, S.Z. Yu and J.L. Xu. 1995. *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer. A prospective study in China. *Ann Epidemiol.* 5:325-332.
- Zunzunegui, M.V.; M.C. King, C.F. Coria and J. Charlet. 1986. Male influences on cervical cancer risk *J. Am. Epidemiol.* 123(2):302-307.
- Zur Hausen, H. 1977. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top. Microbiol. Immunol.* 78:1-30.

APENDICE

TABLA 1.- TASA DE INCIDENCIA DEL CÁNCER CERVICAL POR REGIÓN,
2000.

REGION	TASA *
AFRICA DEL ESTE	44.32
AFRICA CENTRAL	25.08
AFRICA NORTE	16.77
SUDAFRICA	30.32
AFRICA OCCIDENTAL	20.28
CARIBE	35.78
AMERICA CENTRAL	40.28
AMERICA DEL SUR	30.92
NORTEAMERICA	7.88
ASIA DEL ESTE	6.44
SURESTE DE ASIA	18.26
SUR-CENTRO DE ASIA	26.47
ASIA OCCIDENTAL	4.77
ESTE DE EUROPA	16.81
NORTE DE EUROPA	9.84
SUR DE EUROPA	10.18
EUROPA OCCIDENTAL	10.43
AUSTRALIA	7.72
MALASIA	43.81
MICRONESIA	12.31
POLINESIA	28.98

Fuente: Ferlay, J. Globocan 2000. Internacional Agency for Research on Cancer.

* Tasa ajustada por edad por 100,000 mujeres.

TABLA 2.- FRECUENCIA RELATIVA Y TASAS DE INCIDENCIA, CINCO PRINCIPALES LOCALIZACIONES TUMORALES EN MUJERES EN EL ÁMBITO MUNDIAL, 1998.

LOCALIZACION	FRECUENCIA	TEE
Mama	794,751	33.0
Cervix	369,374	15.4
Colon/Recto	380,816	15.3
Estomago	287,106	11.6
Pulmón	265,064	10.8
TOTAL	3,782,881	

Fuente: Ferlay, J. Internacional Agency for Research on Cancer World Health Organization 1998. TEE= Tasa X 100,000 estandarizada por edad con la población mundial.

TABLA 3.- TASAS DE INCIDENCIA DEL CÁNCER CERVICAL POR GRUPOS DE EDAD A NIVEL MUNDIAL, PAÍSES DESARROLLADOS Y EN DESARROLLO, 2000.

	CASOS NUEVOS	15-44	45-54	55-64	> 65	ASR
MUNDIAL	470,606	9.5	44.9	51.8	41.9	16.1
PAISES DESARROLLADOS	91,451	11.5	22.0	25.0	26.4	11.3
PAISES EN DESARROLLO	379,153	9.0	53.6	65.0	53.8	18.7

Fuente: Bosch, JX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer Burden and assessment of casuality. J. Natl. Cancer Inst 2000, 31 3-13. Tasas estandarizadas con la población mundial Tasa por 100,000.

**TABLA 4.- TASAS DE INCIDENCIA DEL CÁNCER CERVICAL POR
GRUPOS DE EDAD, PAÍSES DE AMÉRICA LATINA, EUA Y
CANADÁ.**

PAIS	CASOS NUEVOS	15-44	45-54	55-64	> 65 AÑOS	ASR
BRASIL	18,032	16.8	78.9	89.9	106.8	30.6
PERU	3,032	18.2	99.4	125.0	152.3	39.5
COLOMBIA	3,882	18.9	85.7	94.1	93.1	31.6
CHILE	1,884	33.1	61.7	49.3	50.6	28.5
CANADA	1,434	9.7	15.1	16.0	20.5	8.5
EUA	13,784	10.4	17.6	18.6	17.9	9.1
MEXICO	13,747	25.4	113.1	117.8	178.9	45.3
COSTA RICA	283	15.0	55.5	66.1	101.7	25.0
HONDURAS	647	24.9	109.1	114.0	173.5	44.0
EL SALVADOR	621	19.0	81.8	80.2	148.7	34.0

Fuente: Ferlay J. International Agency for Research on Cancer World Health Organization 1998.

ASR= Tasa estandarizada con la población por edad X 100,000.

**TABLA 5.- TASAS DE MORTALIDAD DEL CÁNCER CERVICAL POR
GRUPOS DE EDAD, ÁMBITO MUNDIAL, PAÍSES DESARROLLADOS
Y EN DESARROLLO.**

	No. DEFUNCIONES	15-44	45-54	55-64	65 +	ASR
MUNDIAL	190,415	3.4	19.6	27.5	31.0	8.0
PAISES DESARROLLADOS	41,937	2.4	9.0	13.7	23.9	4.8
PAISES EN DESARROLLO	148,497	3.6	24.2	35.1	37.4	9.6

Fuente: Ferlay J. International Agency for Research on Cancer World Health Organization 1998.

ASR= Tasa X 100,000 estandarizada con la población mundial.

TABLA 6.- TASAS DE MORTALIDAD POR CANCER CERVICAL EN PAISES DE AMERICA LATINA, EUA, CANADA.

PAIS	No. DE DEFUNCIONES	15-44	45-54	55-64	> 65	ASR
BRASIL	9,400	6.98	39.94	50.78	70.05	16.36
PERU	1,596	7.61	50.34	70.64	99.91	21.46
COLOMBIA	1,818	5.05	37.93	55.99	75.43	16.1
CHILE	756	5.63	27.55	35.51	53.71	12.13
CANADA	540	1.55	5.15	7.56	14.88	2.88
EUA	6,058	1.96	7.28	9.86	15.31	3.5
MEXICO	4,585	5.49	37.97	49.4	81.54	16.19
COSTA RICA	129	4.07	23.26	33.51	73.48	12.13
HONDURAS	331	10.36	55.22	64.41	113.86	23.65
EL SALVADOR	333	6.42	43.12	57.18	103.53	19.34

Fuente: Ferlay J. International Agency for Research on Cancer World Health Organization 1998.

ASR= Tasa X 100,000 estandarizada con la población mundial.

TABLA 7.- CINCO PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD GENERAL EN MUJERES EN MEXICO, 2001.

CAUSA	No. DE DEFUNCIONES	TASA*	%
TOTAL	196,789	386.3	100
Enfermedades del corazón	34,577	67.9	17.6
Tumores malignos	29,151	57.2	14.8
Del cuello del útero	4,512	8.9	2.3
De mama	3,603	7.1	1.8
De estomago	2,337	4.6	1.2
Diabetes mellitus	27,577	54.1	14.0
Enfermedad cardiovascular	13,719	26.9	7.0
Accidentes	8,429	16.6	4.3

Fuente: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática /Secretaría de Salud.

* Tasa por 100,000 mujeres.

TABLA 8.- TASA DE MORTALIDAD POR CANCER CERVICAL, REPUBLICA MEXICANA, 2002.

ENTIDAD REDERATIVA	No. DEFUNCIONES	TASA*
REPUBLICA MEXICANA	4 323	16.98
Aguascalientes	30	12.56
Baja California Norte	114	17.10
Baja California Sur	19	16.68
Campeche	44	26.12
Coahuila	123	20.08
Colima	36	24.71
Chiapas	199	22.40
Chihuahua	128	15.68
Distrito Federal	345	13.25
Durango	58	15.76
Edo. De México	179	15.20
Guanajuato	148	20.95
Guerrero	60	10.59
Hidalgo	231	14.09
Jalisco	462	13.32
Michoacán	211	21.26
Morelos	104	24.95
Nayarit	53	22.29
Nuevo León	108	10.01
Oaxaca	221	26.44
Puebla	227	17.71
Querétaro	42	11.62
Quintana Roo	28	12.94
San Luis Potosí	105	18.49
Sinaloa	96	14.92
Sonora	87	14.62
Tabasco	87	18.72
Tamaulipas	140	17.96
Tlaxcala	36	14.37
Veracruz	445	24.37
Yucatán	112	25.75
Zacatecas	45	13.20

Fuente: Secretaria de Salud. Dirección General de Información en Salud. Estadísticas de Mortalidad en México: muertes registradas en el año 2002. Salud Pública Mex; 2004; 46:169-185. Tasa X 100,000 mujeres de 25 años y más.

TABLA 9.- VARIEDADES HISTOLOGICAS DEL CANCER CERVICAL.

♦ CARCINOMAS DE CELULAS ESCAMOSAS O EPIDERMOIDE (60-80%)

- ❖ Queratinizante
- ❖ No queratinizante
- ❖ Verrugoso
- ❖ Condilomatoso
- ❖ Papilar
- ❖ Similar a linfoepitelioma

♦ ADENOCARCINOMA (15%)

- ❖ De Tipo endocervical
- ❖ De tipo intestinal
- ❖ Endometroide
- ❖ De células claras
- ❖ Seroso
- ❖ Mesonéfrico

♦ CARCINOMA ADENOESCAMOSO (10.4%)

♦ OTROS (1.4%)

- ❖ Carcinoma de células vitreas
- ❖ Carcinoma quistito adenoideo
- ❖ Carcinoma basal adenoideo
- ❖ Tumor carcinoide
- ❖ Carcinoma de células pequeñas
- ❖ Carcinoma indiferenciado
- ❖ Adenosarcoma
- ❖ Tumor mixto maligno de origen mulleriano
- ❖ Tumor de wilms
- ❖ Melanoma maligno
- ❖ Linfomas y leucemias
- ❖ Tumores germinales
- ❖ Carcinoma secundario por extensión directa o metástasis.

Fuente: Bonfiglio R. Histological typing of female genital tract tumors. Segunda edición 1994. Berlin, Springer-Verlang.

**TABLA 10.- PREVALENCIA GLOBAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
EN CANCER CERVICAL.**

País/Año	No. de participantes	Método de detección	Tipo de lesión	Tipo de muestra	Prevalencia
Rusia 1999	159	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	100%
Argentina 1999	301	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	100%
Rusia 1995	21	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	100%
Worldwide 2000	1000	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	99.7%
Japón 1999	46	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	96%
Suecia 1997	45	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	95.5%
Worldwide 1995	1000	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	93%
Costa Rica 2000	¿?	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	88%
China 1997	40	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	87.5%
México 1998	69	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	87%
Francia 1998	297	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	83%
Thai 1996	100	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	82%
Japón 2001	72	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	81%
Ecuador 1996	47	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	81%
Thai 2001	190	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	79%
Francia 1998	13	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	76.9%
EUA 1999	278	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	75.2%
Japón 1996	63	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	71%
Brasil 1999	155	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	70.3%
Taiwan 1997	40	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	70.0%
India 1998	43	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	70%
Brasil 1996	230	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	68.5%
Thai 1997	23	PCR	Cáncer cervical	Biopsia	61%

TABLA 11.- PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN
ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.

Autor/Año	País	No. De casos	No. De controles	Método de detección	Tipo de VPH	Prevalencia de los casos	Prevalencia de los controles
Tonon, 1999	Argentina	102	199	PCR	Global	100%	43%
Rolon, 2000	Paraguay	106	91	PCR	Global	98.1%	20%
Chaouki, 1998	Marruecos	175	176	PCR	Global	97.1%	21.6%
Bayo, 2002	Malí	65	12	PCR	Global	96.9%	33.3%
Chichareon, 1998	Tailandia	339	261	PCR	Global	96.5%	15.7%
Ngelangel, 1998	Filipinas	331	381	PCR	Global	96.4%	9.2%
Santos, 2001	Perú	171	175	PCR	Global	95.3%	17.7%
Liaw, 1995	Taiwán	88	261	PCR	Global	92%	9%
Olsen, 1995	Noruega	103	234	PCR	Global	91%	15%
Gjooen, 1996	Noruega	103	231	PCR	Global	91%	15%
Ferrera, 1999	Honduras	229	438	PCR	Global	87%	39%
Lertworapreecha, 1998	Tailandia	50	50	PCR	Global	74%	6%
Kubota, 1999	Japón	236	95	PCR	Global	47.5%	5.3%

TABLA 12.- PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO POR GRUPOS DE EDAD.

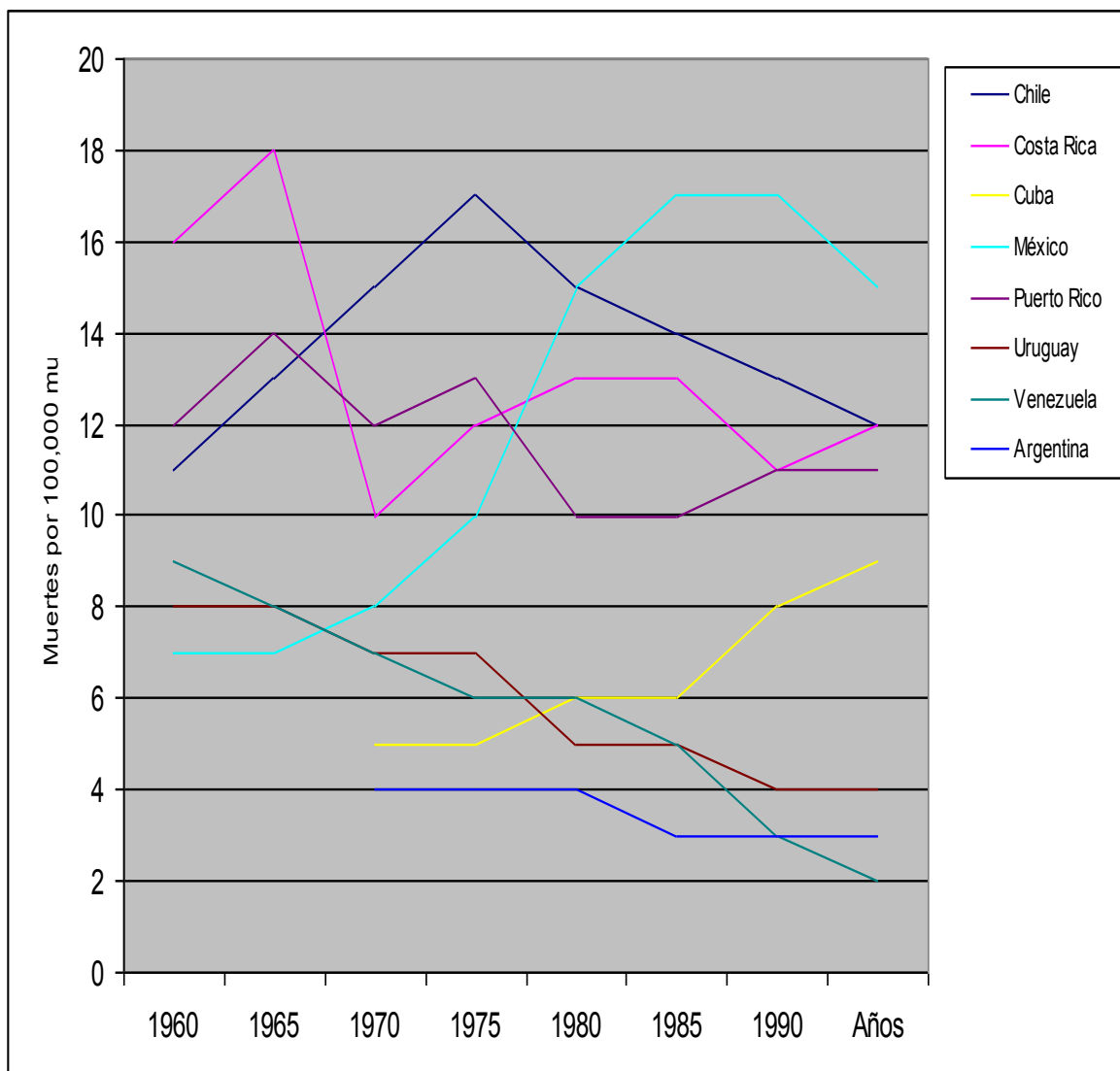
Lugar/Año	No. De sujetos	Grupos de edad	Método de hibridación	Prevalencia global (%)
EUA, 1998	414	< 20	PCR	32.4
		20-24		37.3
		25-29		18.9
		> 30		25.9
Croacia, 1997	379	< 20	PCR	68.3
		21-30		41.3
		31-40		33.3
		41-50		33.3
		> 51		63.2
Suecia, 1997	376	≤ 24	PCR	88
		25-34		82
		35-44		86
		45-54		81
		55-64		88
		65-74		100
Noriega, 1996	222	20-24	PCR	23.1
		25-29		23.1
		30-34		13
		35-39		8.3
		40-45		11.1
Holanda, 1995	3,948	20-24	PCR	20.8
		25-29		13.7
		30-34		9.7
		35-39		6.8
		40-49		6.7
México, 2001	1340	≤ 25	PCR	16.7
		25-34		9.4
		35-44		3.7
		45-54		12.3
		55-64		15
		65 y +		23

**TABLA 13.- PREVALENCIA POR TIPO DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
SEGUN GRUPOS DE EDAD.**

TIPO DE VPH	CASOS						CONTROLES					
	≤ 34		35-49		≥ 50		≤ 34		35-49		≥ 50	
	No.	% INF	No.	% INF	No.	% INF	No.	% INF	No.	% INF	No.	% INF
16	175	64.1	417	60	433	56.2	12	28.6	29	24.8	29	29
18	33	12.1	113	16.3	114	14.8	0	0.0	14	12.0	12	12
45	14	5.1	54	7.8	34	4.4	4	9.5	6	5.1	8	8.0
31	11	4.0	33	4.7	29	3.8	5	11.9	5	4.3	7	7.0
52	1	0.4	11	1.6	34	4.4	0	0.0	3	2.6	3	3.0
33	8	2.9	27	3.9	29	3.8	3	7.1	2	1.7	4	4.0
58	3	1.1	15	2.2	26	3.4	2	4.8	3	2.6	6	6.0
35	6	2.2	7	1.0	21	2.7	2	4.8	4	3.4	4	4.0
59	1	0.4	10	1.4	12	1.6	0	0.0	0	0.0	2	2.0
51	1	0.4	10	1.4	9	1.2	1	2.4	4	3.4	1	1.0
56	0	0.0	6	0.9	10	1.3	2	4.8	2	1.7	3	3.0
39	0	0.0	5	0.7	11	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.0
73	0	0.0	4	0.6	6	0.8	1	2.4	1	0.9	0	0.0
82	1	0.4	0	0.0	5	0.6	1	2.4	1	0.9	0	0.0
26	1	0.4	0	0.0	4	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
66	1	0.4	3	0.4	5	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
68	0	0.0	2	0.3	1	0.1	1	2.4	0	0.0	2	2.0
53	1	0.4	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
6	2	0.7	4	0.6	3	0.4	4	9.5	4	3.4	5	5.0
81	0	0.0	0	0.0	2	0.3	1	2.4	2	1.7	5	5.0
70	0	0.0	0	0.0	2	0.3	0	0.0	5	4.3	2	2.0
Otros	2	0.7	7	1.0	5	0.6	7	16.7	13	11.1	13	13.0
X*30	30	11.0	35	5.0	46	6.0	7	16.7	32	27.4	15	15.0
Total No. De mujeres infectadas	273	100	695	100.	771	100.	42	100.0	117	100.0	100	100.

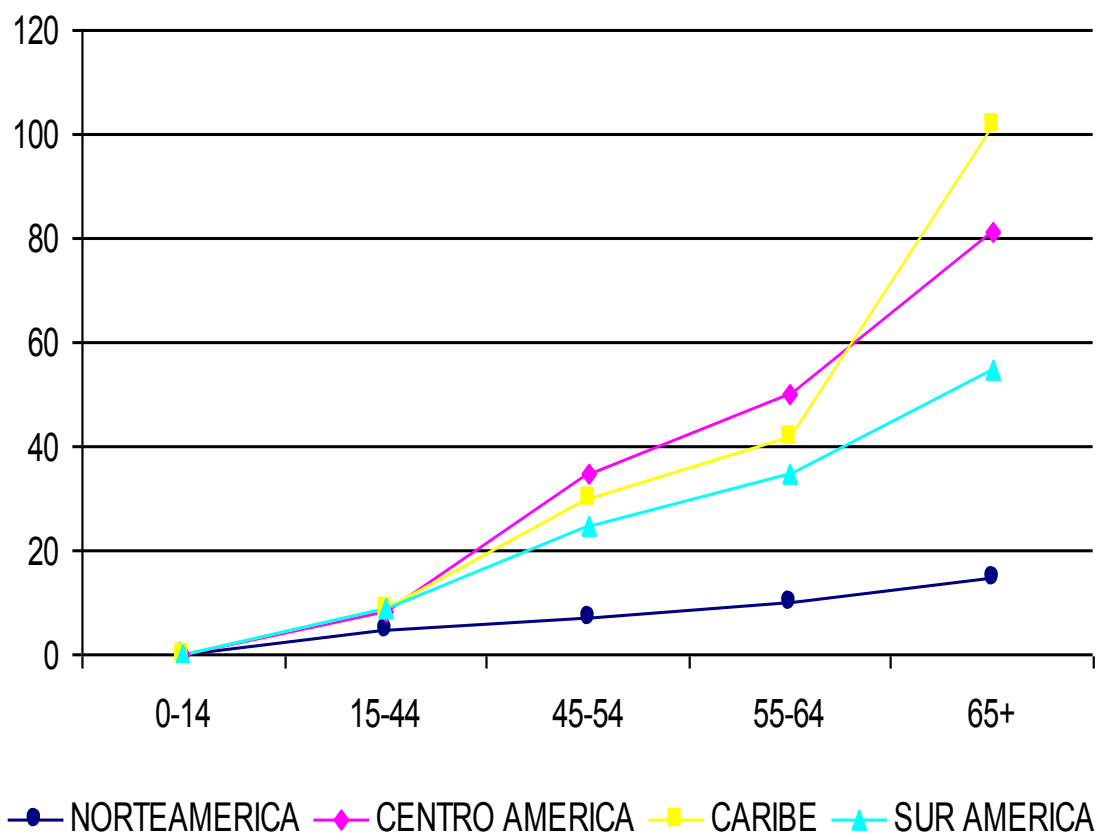
* Muñoz N. Bosch FX, de Sanjose S. Internacional Agency for Research on Cáncer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification oh human papillomavirus types associated with cervical cancer. N. Engl J Med 2003; 348(6). 518-27.

FIGURA 1.- TENDENCIAS DE MORTALIDAD POR CANCER CERVICAL EN AMERICA, 1968-1995.



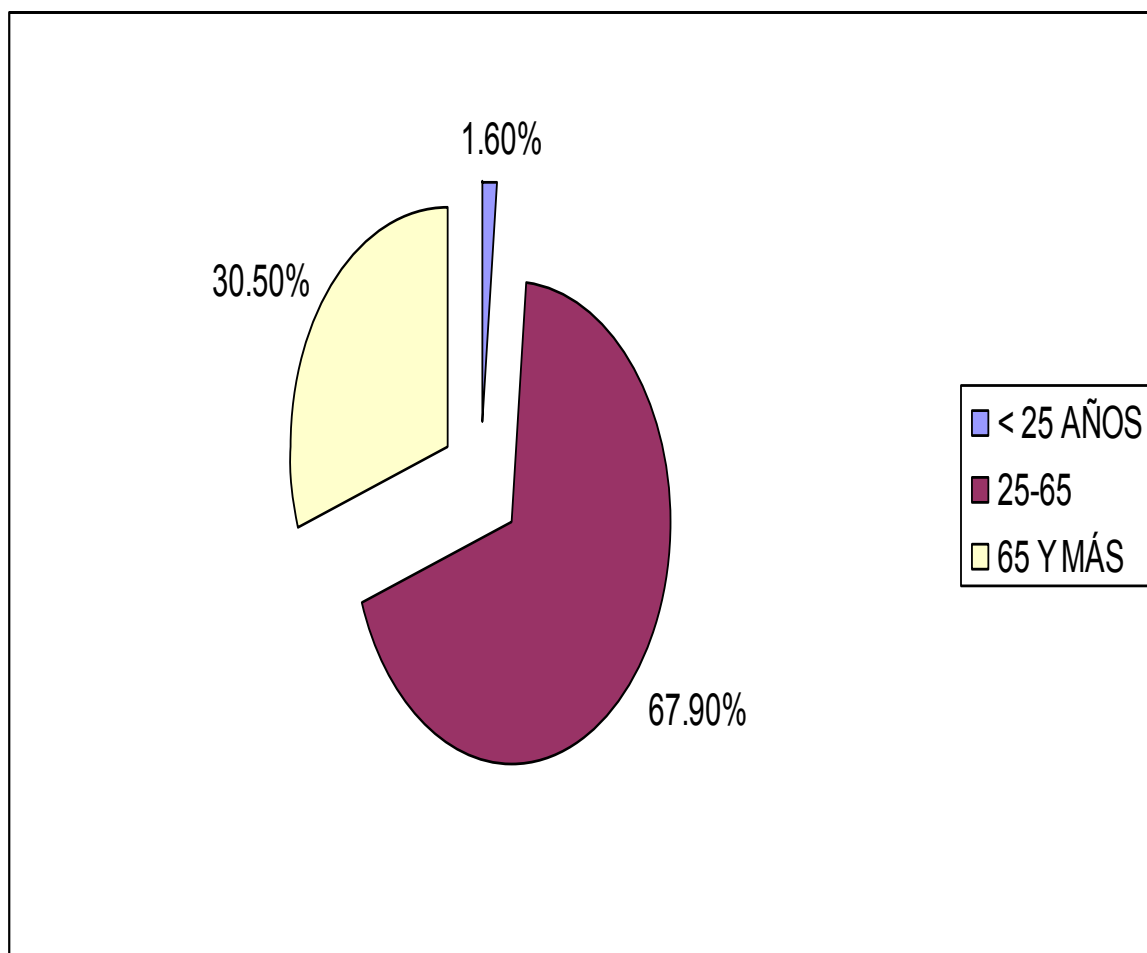
Fuente: Arrossi S. Incidente and mortality of cervical in Latin America. Salud Pública Mex.2003;45 Suppl 3; S306-14.

FIGURA 2.- TASAS ESPECIFICAS DE MORTALIDAD POR CANCER
CERVICAL POR EDAD EN AMERICA, 2000



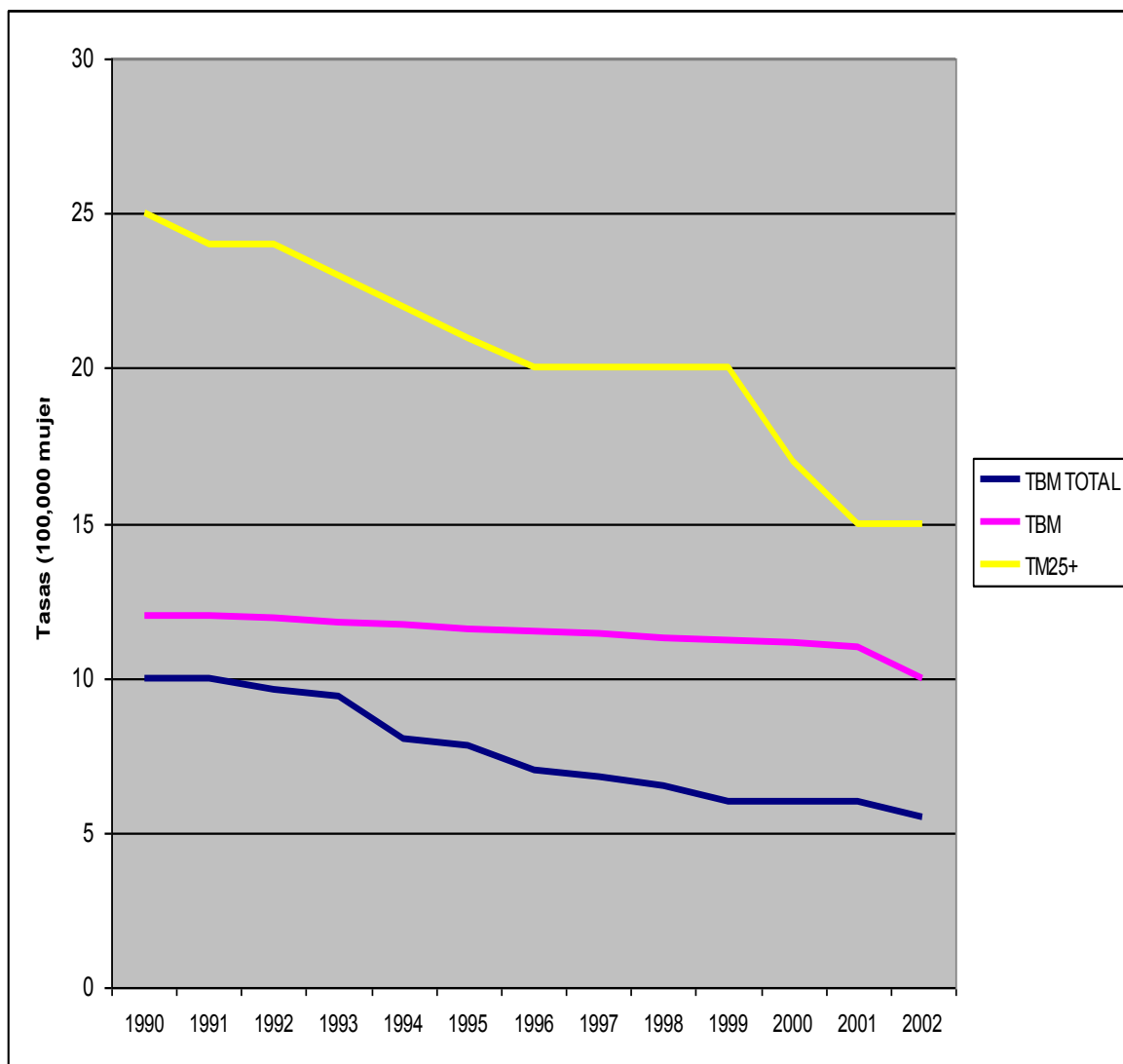
Fuente: Globocan 2000 Tasa por 100 000 habitantes

FIGURA 3.- DISTRIBUCION PROPORCIONAL POR GRUPO DE EDAD DE LA MORTALIDAD POR CANCER CERVICAL MEXICO, 2002.



Fuente: Estadísticas de mortalidad relacionada con la salud reproductiva en México, 2002. Salud Pública Mex 2004; 46(1), 75-88.

FIGURA 4.- MORTALIDAD POR CANCER CERVICAL EN MEXICO, TASAS BRUTAS DE MORTALIDAD EN MUJERES EN GENERAL Y EN MUJERES MAYORES DE 25 AÑOS, 1990-2000.



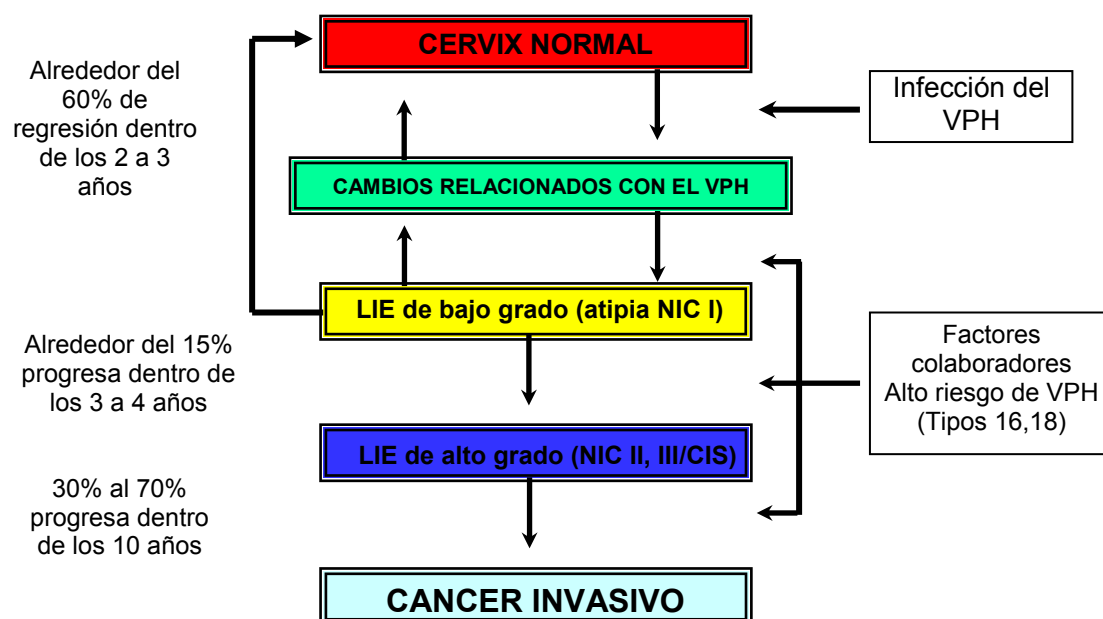
Fuente: Población proyectada por CONAPO, Estadísticas Vitales, Registros de mortalidad, INEGI, 1990-2002.

TM25+: Tasa de mortalidad por cáncer cervical en mujeres mayores de 25 años.

TBM: Tasa bruta de mortalidad por cáncer cervical en todas las mujeres.

TBM TOTAL: Tasa bruta de mortalidad por cáncer cervical en todas las mujeres incluyendo los casos mal clasificados.

FIGURA 5.- HISTORIA NATURAL DEL CANCER CERVICAL



Fuente: PATH 1997. LIE. Lesión intraepitelial escamosa. NIC: Neoplasia intraepitelial cervical, CIS: Carcinoma in situ.

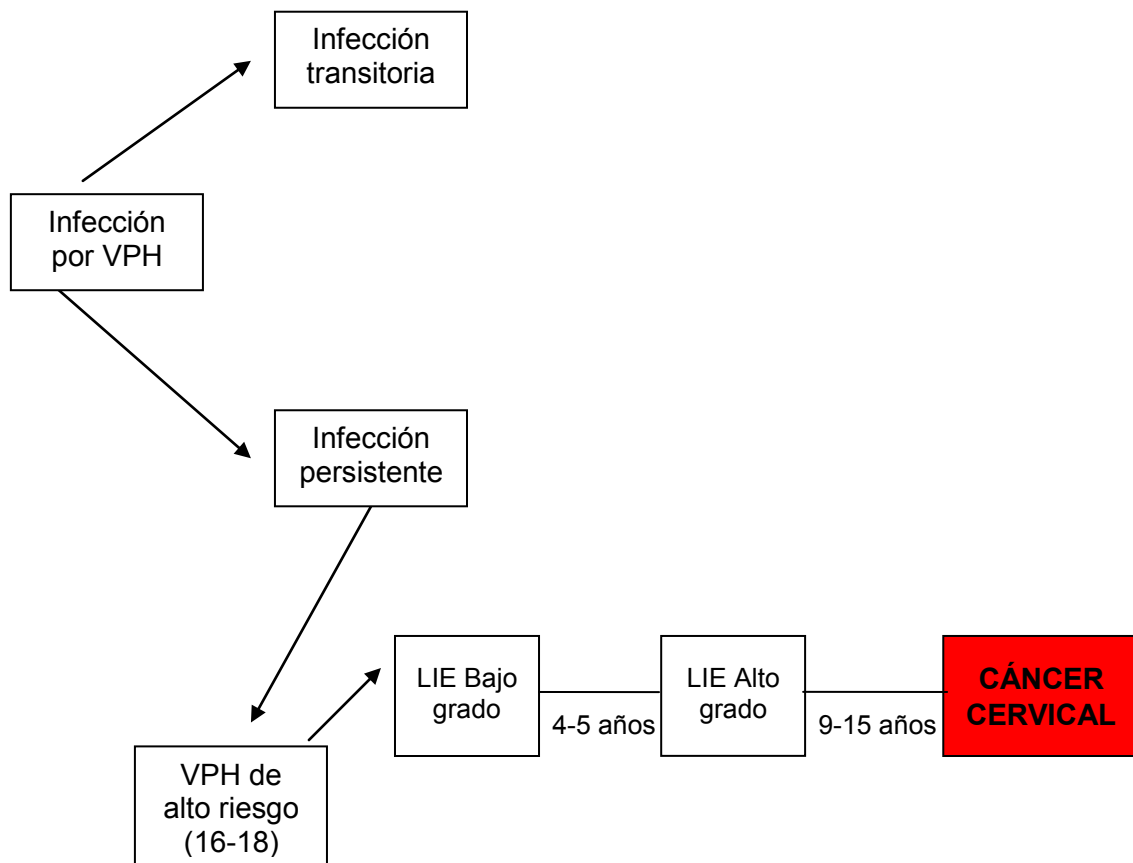
FIGURA 6.- TERMINOLOGIA USADA EN ANORMALIDADES CERVICALES

TERMINOS CITOLOGICOS			TERMINOS HISTOLOGICOS	
Clasificación PAP	Sistema Bethesda			
Clase I	Dentro de límites normales	Normal	Normal	Normal
Clase II	ASCUS AGUS	Respuesta	Respuesta	Respuesta
Clase III	LIE* bajo grado	NIC de bajo grado	NIC I	Displasia leve
Clase IV	LIE alto grado	NIC de alto grado	NIC II,III	Displasia moderada y severa, Cáncer insitu
Clase V	Cáncer invasor	Cáncer invasor	Cáncer invasor	Cáncer invasor

Fuente: IARC Monographs on the evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans, Vol. 64: Human Papillomaviruses, Lyon. IARC (1995).

LIE: Lesiones intraepiteliales escamosas, NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical, ASCUS: alteraciones inflamatorias crónicas inespecíficas del epitelio escamoso y del epitelio columnar (AGUS).

FIGURA 7.- PARTICIPACION DEL VPH EN LA EVOLUCION DEL CANCER CERVICAL.



Fuente: Modificado de Alonso P, Lazcano e, Hernández M. Cáncer cervicouterino, diagnóstico, tratamiento y control. Editorial Interamericana, México, 2000.

LIE: Lesión intraepitelial escamosa.